



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**IMPLICACIONES CLÍNICAS, RESULTADOS
OBSTÉTRICO-PERINATALES Y COMPLICACIONES
FETALES EN GESTANTES PORTADORAS DE
ANTICUERPOS ANTI-RO/SS-A Y ANTI-LA/SS-B**

TESIS DOCTORAL

AUTORA

Nuria Martínez Sánchez

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**IMPLICACIONES CLÍNICAS, RESULTADOS
OBSTÉTRICO-PERINATALES Y COMPLICACIONES
FETALES EN GESTANTES PORTADORAS DE
ANTICUERPOS ANTI-RO/SS-A Y ANTI-LA/SS-B**

TESIS DOCTORAL

AUTORA

Nuria Martínez Sánchez

DIRECTOR

D. Jose Luis Bartha Rasero

Madrid, 2017



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

INFORME SOBRE EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL DE D^a NURIA
MARTÍNEZ SÁNCHEZ

D José Luis Bartha Rasero, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz

INFORMA

Como director del proyecto de tesis presentado por Nuria Martínez Sánchez que el trabajo titulado “**Implicaciones clínicas, resultados obstétrico-perinatales y complicaciones fetales en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B**” para optar al grado de doctor reúne las condiciones pertinentes y necesarias en cuanto a objetivos propuestos, casuística, metodología, resultados y bibliografía revisada. Además, supone un nuevo avance dentro de la investigación en el manejo de este tipo de gestantes.

Por todo ello considero que este estudio tiene los requisitos precisos para ser defendido como tesis doctoral.

Para que conste ante el Tribunal que lo juzgue y las instancias administrativas, lo ratifico en Madrid a 7 de Junio de 2017.

Fdo Prof José Luis Bartha Rasero

ÍNDICE

ÍNDICE

Índice.....	pag. 4
Índice de tablas y figuras.....	pag. 10
Índice de abreviaturas.....	pag. 17
1. Introducción.....	pag. 22
1.1. Patología médica y gestación.....	pag. 23
1.2. Enfermedades autoinmunes y gestación.....	pag. 25
1.3. Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-A y su implicación en la gestación.....	pag. 29
1.3.1. Lupus neonatal.....	pag. 29
1.3.2. Bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 30
1.3.2.1. Historia, prevalencia e importancia.....	pag. 30
1.3.2.2. Asociación del bloqueo cardíaco congénito a los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.....	pag. 30
1.3.2.3. Asociación del bloqueo cardíaco congénito a la enfermedad materna.....	pag. 32
1.3.2.4. Riesgo de bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 33
1.3.2.5. Fisiopatología del bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 35
1.3.2.6. Características del bloqueo cardíaco congénito y otras manifestaciones cardíacas asociadas a los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.....	pag. 37
1.3.2.7. Manejo ante el diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito y/o anticuerpos anti-Ro-SS-A y anti-La/SS-B.....	pag. 40
1.3.2.8. Técnicas diagnósticas del bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 40

1.3.2.8.1. Ecocardiografía fetal.....	pag. 41
1.3.2.8.1.1. Modo M.....	pag. 41
1.3.2.8.1.2. Doppler pulsado.....	pag. 42
1.3.2.8.2. Electrocardiograma fetal.....	pag. 43
1.3.2.9. Estrategias de prevención del bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 46
1.3.2.9.1. Esteroides.....	pag. 46
1.3.2.9.2. Inmunoglobulinas intravenosas.....	pag. 48
1.3.2.9.3. Plasmaferesis.....	pag. 50
1.3.2.9.4. Hidroxicloroquina.....	pag. 50
1.3.2.9.5. Otros tratamientos.....	pag. 53
1.3.2.10. Estrategias de tratamiento del bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 53
1.3.2.10.1. Esteroides fluorinados.....	pag. 54
1.3.2.10.2. β adrenérgicos.....	pag. 56
1.3.2.10.3. Plasmaféresis.....	pag. 58
1.3.2.10.4. Inmunoglobulinas intravenosas.....	pag. 59
1.3.2.11. Resultados perinatales en el bloqueo cardíaco congénito.....	pag. 59
1.3.3. Resultados perinatales en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.....	pag. 60
1.4. Resumen del estado actual del tema.....	pag. 65
2. Hipótesis	pag. 68
3. Objetivos.....	pag. 70
4. Material.....	pag. 72

4.1. Edad materna.....	pag. 73
4.2. Peso, talla e índice de masa corporal materno.....	pag. 74
4.3. Enfermedad materna.....	pag. 75
4.4. Perfil de anticuerpos maternos.....	pag. 76
4.5. Tratamiento materno.....	pag. 77
4.6. Antecedentes gineco-obstétricos.....	pag. 78
4.7. Antecedentes relacionados con los anticuerpos anti-Ro/SS-A.....	pag. 79
4.8. Tipo de gestación.....	pag. 79
4.9. Características específicas de las pacientes con BCC incluidas en el estudio de triple terapia.....	pag. 79
5. Métodos.....	pag. 81
5.1. Diseño del estudio.....	pag. 82
5.2. Criterios de inclusión.....	pag. 82
5.3. Criterios de exclusión.....	pag. 83
5.4. Recogida de datos. Variables clínicas, ecográficas y de laboratorio....	pag. 83
5.4.1. Variables clínicas.....	pag. 83
5.4.2. Variables ecográficas.....	pag. 85
5.4.3. Variables de laboratorio.....	pag. 86
5.5. Cribado combinado de aneuploidías.....	pag. 88
5.6. Métodos estadísticos.....	pag. 89
6. Resultados.....	pag. 91
6.1. Afectación cardíaca fetal.....	pag. 92

6.1.1. Características general de la afectación cardíaca fetal (número, tipos, edad gestacional al diagnóstico, enfermedad de las gestantes, tratamiento recibido).....	pag. 92
6.1.2. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con el tratamiento materno previo y la enfermedad materna.....	pag. 94
6.1.3. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con la presencia de anticuerpos maternos.....	pag. 96
6.1.3.1. Subtipos anti-Ro/SS-A.....	pag. 96
6.1.3.2. Anti-La/SS-B.....	pag. 97
6.1.3.3. Anti-RNP.....	pag. 98
6.1.3.4. Anticuerpos antifosfolípidos.....	pag. 98
6.1.4. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con la cuantificación de anticuerpos maternos en el primer trimestre de la gestación.....	pag. 99
6.1.4.1. Subtipos anti-Ro/SS-A.....	pag. 99
6.1.4.2. Anti-La/SSB.....	pag. 102
6.1.5. Afectación cardíaca fetal y la relación con antecedentes de hijo previo afecto o tipo de gestación actual.....	pag. 103
6.1.6. Afectación cardíaca fetal y mortalidad.....	pag. 104
6.2. Estudio ecográfico en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A.....	pag. 104
6.2.1. Ecografía 1º trimestre y cribado de aneuploidias.....	pag. 104
6.2.2. Ecografía 2º trimestre.....	pag. 108
6.2.3. Ecografía 3º trimestre.....	pag. 108

6.3. Resultados obstétricos y perinatales.....	pag. 110
6.3.1. Finalización de la gestación. Modo y vía del parto.....	pag. 110
6.3.2. Edad gestacional al parto y prematuridad.....	pag. 112
6.3.3. Resultados relacionados con el recién nacido.....	pag. 113
6.4. Resultados de los casos de afectación cardíaca fetal que recibieron tratamiento.....	pag. 116
6.4.1. Gestantes tratadas con dexametasona sólo.....	pag. 116
6.4.2. Gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas.....	pag. 118
6.4.3. Gestantes tratadas con triple terapia.....	pag. 119
7. Discusión.....	pag. 125
8. Conclusiones.....	pag. 138
9. Bibliografía.....	pag. 141
10. Anexos.....	pag. 161
10.1. Anexo 1: Martínez-Sánchez N, Robles-Marhuenda Á, Álvarez-Doorno R, Viejo A, Antolín-Alvarado E, Deirós-Bronte L, Bartha JL. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. Autoimmun Rev. 2015 May;14(5):423-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.005. Epub 2015 Jan 17. Review.....	pag. 162
10.2 Anexo 2: Anexo 2: Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles- Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, Bartha JL. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. Immunol Res. 2017 Apr;65(2):487-494. doi: 10.1007/s12026-016-8888-5.....	pag. 169

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Índice de tablas

Tabla 1. Incidencia subtipos de bloqueos auriculoventriculares

Tabla 2. Resumen dos estudios prospectivos sobre prevención del bloqueo cardíaco congénito con inmunoglobulinas intravenosas.

Tabla 3. Resumen dos estudios prospectivos sobre prevención del bloqueo cardíaco congénito con hidroxiclороquina.

Tabla 4. Resultados perinatales de las 212 gestaciones con bloqueo cardíaco congénito

Tabla 5. Características demográficas de las gestantes con afectación cardíaca fetal tratadas con triple terapia

Tabla 6. Afectación cardíaca fetal según enfermedad materna de nuestra cohorte.

Tabla 7. Presencia de subtipos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 8. Presencia de anticuerpos anti-La/SS-B y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 9. Presencia de anticuerpos anti-RNP y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 10. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 11. Presencia de antecedentes de hijo previo con afectación por anti-Ro/SS-A y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 12. Modo de gestación actual y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

Tabla 13. Características de los valores de edad, peso, LCN, TN, PAPP-A y β -HCG para el cálculo de riesgo de cromosomopatías.

Tabla 14. Resumen hallazgos ecográficos en tercer trimestre en gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A

Tabla 15. Resultados de puntuación de Apgar al minuto en recién nacidos de madres con anti-Ro/SS-A

Tabla 16. Resultados de puntuación de Apgar a los cinco minutos en recién nacidos de madres con anti-Ro/SS-A

Tabla 17. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con dexametasona

Tabla 18. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas con dexametasona

Tabla 19. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas.

Tabla 20. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas

Tabla 21. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con triple terapia.

Tabla 22. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas triple terapia

Índice de figuras

Figura 1. Tasa de mortalidad directas e indirectas por 100000 maternidades en Reino Unido (1985-2013, datos preliminares 2011-2013)

Figura 2. Causas directas e indirectas de mortalidad materna por 100000 maternidades en Reino Unido, 2011-2013.

Figura 3. Lesiones cutáneas asociadas a lupus neonatal

Figura 4. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos entre madres afectas de hijos con BCC.

Figura 5. Enfermedades maternas asociadas al bloqueo cardíaco congénito

Figura 6. Riesgo BCC asociado a portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A de forma aislada

Figura 7. Riesgo BCC asociado a portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

Figura 8. Fisiopatología bloqueo cardíaco congénito

Figura 9. Edad gestacional al diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito

Figura 10. Tipos de bloqueo cardíaco congénito

Figura 11. Hiperecogenicidad valvular

Figura 12. Modo M ecocardiografía fetal

Figura 13. Ecografía Doppler ciclo cardíaco fetal

Figura 14. Estudio Doppler del ciclo cardíaco fetal

Figura 15. Frecuencia cardíaca fetal y medición de intervalo PR mecánico por Doppler

Figura 16. Número pacientes en la literatura sometidos a tratamientos preventivos para el bloqueo cardíaco congénito

Figura 17. Otras complicaciones cardíacas aparte del bloqueo cardíaco congénito

Figura 18. Distribución edad pacientes

Figura 19. Distribución de peso de las pacientes

Figura 20. Distribución de talla de las pacientes

Figura 22. Distribución de pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 23. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos anti-La/SS-B, subtipos de Ro 52 y Ro 60 y anticuerpos anti-RNP.

Figura 24. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos antifosfolípidos.

Figura 25. Usuarías de hidroxicloroquina según enfermedad materna.

Figura 26. Número de gestaciones previas de las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 27. Número de abortos previos de las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 28. Tipo de gestación de pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 29. Medición translucencia nuchal

Figura 30. Tipos de bloqueo cardíaco congénito en nuestra cohorte

Figura 31. Semanas de gestación al diagnóstico de la afectación cardíaca en nuestra cohorte

Figura 32. Enfermedad materna asociada al desarrollo de afectación cardíaca fetal en nuestra cohorte

Figura 33. Tratamiento recibido en nuestra cohorte con afectación cardíaca fetal

Figura 34. Tratamiento previo con hidroxicloroquina y pacientes que desarrollaron afectación cardíaca fetal

Figura 35. Tratamiento previo con prednisona y pacientes que desarrollaron afectación cardíaca fetal

Figura 36. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 37. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

Figura 38. Niveles de anticuerpos anti-Ro 60 en pacientes portadoras de anti-Ro/SS-A

Figura 39. Niveles de anticuerpos anti-Ro 60 (UI/mL) en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

Figura 40. Niveles de anticuerpos anti-La/SS-B (UI/mL) en pacientes portadoras de anti-Ro/SS-A

Figura 41. Niveles de anticuerpos anti-La/SS-B (UI/mL) en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

Figura 42. Variables bioquímicas para el cálculo de riesgo de cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 43. Cribado combinado cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-Ro/SS-A.

Figura 44. Cribado combinado cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-La/SS-B.

Figura 45. PFE y percentiles medios en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

Figura 46. Valores delta del índice de pulsatilidad en arteria umbilical en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

Figura 47. Percentiles 50 del índice de pulsatilidad en arteria cerebral media y cociente cerebroplacentario en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

Figura 48. Motivos finalización electiva de la gestación en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 49. Motivos de cesárea en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 50. Distribución de la edad gestacional al parto en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

Figura 51. Peso medio al nacer y percentiles de los recién nacidos según enfermedad materna

Figura 52. Distribución de percentiles de peso de los recién nacidos al nacimiento según edad gestacional al parto y enfermedad maternal.

Figura 53. Distribución de recién nacidos pequeños o no pequeños para edad gestacional según enfermedad materna.

Figura 54. Distribución de pH arterial medio en sangre de cordón según enfermedad materna.

Figura 55. Distribución de pH según edad gestacional al parto y enfermedad materna

Figura 56. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 1

Figura 57. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 2

Figura 58. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 3

Figura 59. Hiperecogenicidad valvular y a la salida de la aorta previo al inicio del tratamiento con la triple terapia.

Figura 60. Desaparición de la hiperecogenicidad valvular tras dos ciclos de tratamiento con la triple terapia.

Figura 61. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 4

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAF, Anticuerpos antifosfolípidos

aCL, Anticuerpos anticardiolipinas

ACM, Arteria cerebral media

ADN, Ácido desoxirribonucleico

AFP, Alfa fetoproteína

AL, Anticoagulante lúpico

ANA, Anticuerpos antinucleares

AR, Artritis Reumatoide

ARN, Ácido ribonucleico

ARSA, Arteria subclavia derecha aberrante

AU, Arteria umbilical

AZA, Azatioprina

BAV, Bloque aurículoventricular

BCC, Bloqueo cardíaco congénito

β-hCG, gonadotropina coriónica β-humana

BMS, betametasona

CIR, Crecimiento intrauterino restringido

CFM, Ciclofosfamida

CCP, Cociente cerebroplacentario

CIV, Comunicación interventricular

DXT, Dexametasona

DM, Diabetes Mellitus

DPPNI, Despredimiento prematuro de placenta normoinserta

DRVVT, Prueba de Russell diluida

EAI, Enfermedad autoinmune indiferenciada

ECG, Electrocardiograma fetal

ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay

EMTC, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

FEE, Fibroelastosis Endocárdica

FC, Frecuencia Cardíaca

FCF, Frecuencia Cardíaca Fetal

FcγRn, Receptor para la fracción FcRn

FPEG, Feto pequeño para edad gestacional

HCQ, Hidroxicloroquina

HLA, Antígenos Leucocitarios Humanos

FI, Fracaso de inducción

FMF, Fetal Medicine Foundation

HTA, Hipertensión Arterial

IFI, Inmunofluorescencia indirecta

IMC, Índice de Masa Corporal

Igiv, Inmunoglobulinas intravenosas

IP, Índice de pulsatilidad

LES, Lupus Eritematoso Sistémico

LHR, Likelihood ratio

Lpm, latidos por minuto

LN, Lupus Neonatal

MoM, Múltiplos de la mediana

Ms, milisegundos

NAV, Nodo Aurículo ventricular

NPP, No progresión del parto

OMS, Organización Mundial de la Salud

OR, Odds ratio

PATCH, Preventive Approach to Congenital Heart Block

PAPP-A, Proteína plasmática A asociada con el embarazo

PCR, Proteína C Reactiva

PFE, Peso fetal estimado

RPBF, Riesgo de pérdida del bienestar fetal

RS, Ritmo sinusal

SAF, Síndrome Antifosfolípido

scyRNP, Ribonucleoproteínas citoplasmáticas

snRNP, Ribonucleoproteínas nucleares

SD, Síndrome de Down

SS, Síndrome de Sjögren

TCI, Contracción isovolumétrica

TN, Translucencia nuchal

TNF α , Factor de Necrosis Tumoral α

TRA, Técnicas de Reproducción Asistida

TTP-LA, Prueba del TT-P sensible a AL

uE3, Estriol no conjugado

VM, Válvula mitral

VSG, Velocidad de Sedimentación Globular

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Patología médica y gestación

Mujeres con enfermedades médicas preexistente o que aparecen de novo durante la gestación se encuentran cada vez con más frecuencia en las consultas de seguimiento de embarazo así como en las salas de parto y puerperio de todo el mundo. Esta nueva subespecialidad dentro de la obstetricia se conoce como Medicina Obstétrica o Materna. La prevalencia de la patología médica durante la gestación está en aumento y además se están convirtiendo en importante causa de mortalidad materna¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la muerte materna como aquella que ocurre mientras que se está gestando y hasta 42 días después del parto y que se puede deber a causas directas o indirectas¹:

- Causas directas: Fallecimiento que resulta de una complicación obstétrica durante el embarazo, parto y puerperio derivada de intervenciones, omisiones o incorrecto tratamiento (ej. Trastornos hipertensivos de la gestación, trombosis...)
- Causas indirectas: Fallecimiento debido a una enfermedad preexistente o que aparece en la gestación y que no es resultado de causa obstétrica directa, pero que se agrava por dicho estado (ej. Enfermedad cardiovascular, neurológica...)

El último informe sobre las causas de mortalidad materna de Reino Unido publicado en 2014 revela que dos tercios de la mortalidad materna se debe a problemas médicos o mentales y que sólo un tercio se debe a complicaciones directas de la gestación como la hemorragia. Además el 75% de las mujeres que fallecían tenían enfermedades médicas

o mentales previas a la gestación. Tal y como se puede ver en el gráfico, además se ha producido un aumento preocupante de la tasa de muertes por causa indirecta en los últimos 25 años, mientras que las indirectas se mantienen en descenso².

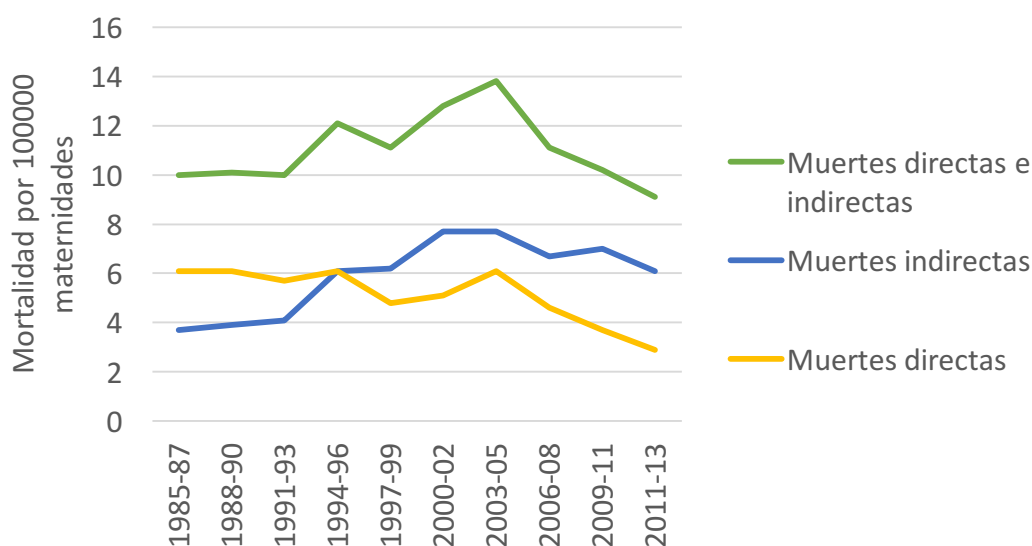


Figura 1. Tasa de mortalidad directas e indirectas por 100000 maternidades en Reino Unido (1985-2013, datos preliminares 2011-2013)

A día de hoy por tanto, las enfermedades médicas dominan la lista de mortalidad materna tal y como se puede ver la siguiente figura.

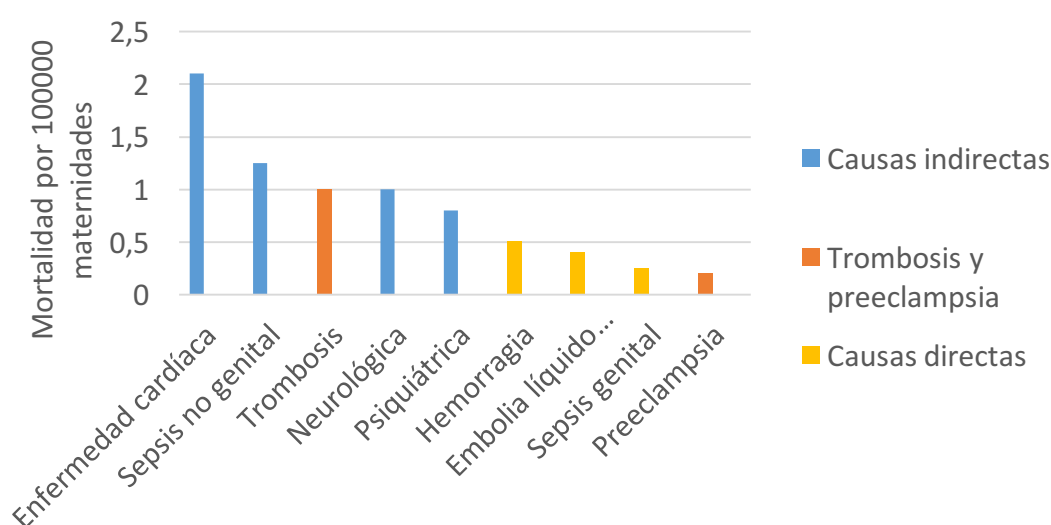


Figura 2. Causas directas e indirectas de mortalidad materna por 100000 maternidades en Reino Unido, 2011-2013.

Además, en los países desarrollados, las mujeres retrasan la maternidad hasta edades más avanzadas haciendo esta situación más probable para la aparición de enfermedades como la hipertensión arterial (HTA) o la obesidad; y por otro lado, los avances en la medicina y la cirugía que en lo que se refiere tanto en el manejo como al desarrollo de fármacos que aportan estabilidad clínica a las pacientes, hace que mujeres con antecedentes médico-quirúrgicos complejos soliciten la posibilidad de gestación así como el uso de técnicas de reproducción asistida.

Es importante para la buena evolución de la gestación así como de la enfermedad de la paciente que se conozcan las interacciones e influencias entre patología y gestación así como la seguridad en el uso de determinados fármacos durante la gestación y la lactancia. El enfoque de manejo de mujeres con enfermedades se basa en tres pilares¹:

- Consejo preconcepcional
- Optimización de la terapia médica
- Manejo multidisciplinar durante la gestación y hasta el período postnatal

1.2. Enfermedades autoinmunes y gestación

Las enfermedades reumáticas incluyen al conjunto de dolencias que afectan al aparato locomotor (articulaciones, tendones, músculos y ligamentos), enfermedades del tejido conectivo o sistémicas y las metabólicas del hueso. Nos centraremos en las enfermedades autoinmunes sistémicas que incluyen el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), dermatomiositis, polimiositis, miopatías inflamatorias y síndrome de Sjögren (SS)³.

Éstas son un grupo de entidades clínicas que se unifican por su fisiopatología. El sistema inmune está compuesto por elementos celulares y humorales que defienden al organismo de agentes externos (infecciones, tóxicos) e internos (células neoplásicas). La respuesta inmune implica reconocimiento del antígeno y posterior elaboración de una respuesta inmunitaria frente a éste. Existen dos mecanismos de defensa dentro del sistema inmune:

- Inmunidad natural o innata: primera línea de defensa. Formada por las barreras epiteliales, elementos celulares (macrófagos, monocitos, polimorfonucleares y células natural killer) y elementos solubles (sistema complemento o interferones). Esta inmunidad no tiene especificidad ni memoria.
- Inmunidad específica o adquirida: más compleja que la innata. Tiene un componente humoral mediado por anticuerpos y uno celular mediado principalmente por linfocitos T. Son específicos, tienen memoria y diversidad.

Cuando se expone por primera vez a un antígeno se generan células de memoria, de forma que exposiciones sucesivas la respuesta es más intensa y rápida⁴.

Otra característica importante de la inmunidad es la autotolerancia, que es la capacidad para identificar a lo ajeno de lo propio. Cuando existe un error este proceso de mantenimiento de la autotolerancia se produce una respuesta inmune frente a antígenos propios, el cuerpo comienza a producir autoanticuerpos, es decir, anticuerpo que atacan a células propias y sanas por error; esto unido a una falta en el mantenimiento del sistema inmune a punto por parte de las células T hace que dichos anticuerpos dañen e inflamen órganos sanos. Según la afinidad de los anticuerpos por las diferentes partes del cuerpo (riñón, articulaciones, piel...) aparecerán unas u otras enfermedades^{4,5}. Esta es la base del desarrollo de enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico de las enfermedades autoinmunes se basa en una adecuada anamnesis y exploración física que posteriormente se confirman o descartan con pruebas de laboratorio y/o de imagen⁶. Dentro de las pruebas de laboratorio, existen pruebas generales (hemograma, bioquímica sanguínea, pruebas de coagulación, orina y sedimento), reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) y pruebas de laboratorio especiales entre las que se encuentran⁷:

- Factor reumatoide
- Anticuerpos antinucleares (ANA): se detectan mediante técnicas de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre monocapas de células HEp-2, cortes congelados de tejidos animales o neutrófilos humanos. La localización de los antígenos, la presencia simultánea de diferentes anticuerpos y la dilución de los sueros determinan patrones nucleares de IFI. Dentro de los ANA, existen:
 - Anticuerpos antinucleosomas: reaccionan con el ácido desoxirribonucleico (ADN), las histonas o los complejos ADN-histona.
 - Anticuerpos antiproteínas no histonas unidas al ADN.
 - Anticuerpos contra proteínas relacionadas con ácido ribonucleico (ARN): los antígenos son ribonucleoproteínas de pequeño tamaño, nucleares (snRNP) o citoplasmáticas (scyRNP). Existen diversos anticuerpos:
 - Anticuerpos anti-Sm
 - Anticuerpos anti-U1RNP
 - **Anticuerpos anti-Ro/SS-A:** precipitan varios ARN humanos y reconocen isoformas de las proteínas Ro de 52kD y 60kD. Los de 60kD se detectan en el SS primario (60-70%), en el LES (30-40%), en el SS secundario y en otras enfermedades reumáticas sistémicas. Son característicos del lupus neonatal (LN), lupus cutáneo subagudo, lupus ANA-negativo y lupus asociado a

deficiencia congénita de complemento. La respuesta anti-Ro/SS-A de 52kD es más frecuente en el LN y SS.

- **Anticuerpos anti-La/SS-B:** precipitan varios ARN humanos y virales. Reconocen una proteína de 50kD y se detectan en pacientes con SS primario (50-60%), LES (10-15%) y otras. Suelen aparecer junto a los anticuerpos anti-Ro/SS-A.
- Anticuerpos antisintetasa
 - Anticuerpos antinucleolares
- Anticuerpos anticitoplasmáticos
- Anticuerpos antifosfolípidos

La mayoría de las enfermedades autoinmunes afectan más a mujeres que a hombres y afectan sobre todo durante la edad reproductiva. Los tratamientos de estas enfermedades han mejorado la evolución y el pronóstico de las mismas con lo que cada vez es más frecuente el deseo de gestación por parte de estas pacientes. Siendo importante conocer como influye el embarazo sobre la enfermedad y viceversa⁸.

Los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B están en la mayoría de los casos asociados SS primario pero no sólo; también pueden estar presentes en pacientes con LES, artritis reumatoide (AR) e incluso estar presentes en personas sanas⁹. El subtipo anti-Ro-52kD ha sido el anticuerpo más detectado en los estudios de prevalencia en Japón y en los Estados Unidos^{10,11}. La prevalencia general de anticuerpos ANA en la población china fue del 5,92% y en las personas ANA positivas, el autoanticuerpo detectado con más frecuencia fue anti-Ro/SS-A subtipo 52kD (19%), siendo a su vez más frecuente en mujeres que en hombres (3: 1) en una cohorte de 20.970 personas¹².

El SS es una enfermedad autoinmune sistémica que puede presentarse sola como SS primaria o en el contexto de otra enfermedad autoinmune, principalmente en AR o LES,

como SS secundaria. Tiene una prevalencia de 0,1-4,8% en la población femenina siendo más frecuente en este grupo con una tasa de mujer: hombre de 9:1¹³. Normalmente comienza en la quinta década, pero puede aparecer en cualquier edad¹⁴. En el LES es los anticuerpos anti-Ro/SS-A están presentes en el 10-60% de estos pacientes especialmente en aquellos con fotosensibilidad y manifestaciones pulmonares intersticiales. Sin embargo, los anticuerpos anti-La/SS-B está presente en el 6-35% de los pacientes con LES⁹.

1.3. Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB y su implicación en el embarazo

1.3.1. Lupus neonatal (LN)

Durante el embarazo, los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B tienen mucha importancia por su asociación al LN y dentro de esta entidad, al bloqueo cardíaco congénito (BCC)^{15,16}. El LN es una enfermedad autoinmune adquirida de forma pasiva que incluye manifestaciones clínicas del neonato que pueden afectar a la piel en forma de rash, alteraciones hepatobiliares y citopenias hematológicas; siendo todas estas manifestaciones transitorias y habitualmente se resuelven en unos meses después del nacimiento cuando el recién nacido elimina los anticuerpos transferidos por la madre^{17,18,19}.



Figura 3. Lesiones cutáneas asociadas a lupus neonatal

1.3.2. Bloqueo cardíaco congénito

1.3.2.1. Historia, prevalencia e importancia

El BCC se reportó por primera vez en 1901 por Morquio²⁰, y 27 años más tarde, Aylward documentó en primer caso asociado a enfermedad autoinmune materna²¹. En los años 1960s y 1970s se reportaron más casos de recién nacidos afectados por BCC en mujeres con LES, creándose la asociación entre esta entidad y la autoinmunidad²²⁻²³. Mas adelante, el descubrimiento de los anticuerpos anti-Ro/SS-A en madres con hijos afectados de BCC y el comienzo de la ecocardiografía fetal fortaleció la entidad clínica conocida por BCC autoinmune¹⁹. El BCC se produce con una frecuencia de 1/14000-1/20000 nacidos vivos en ausencia de anomalía estructural cardíaca^{24,25}. En el caso de BCC asociado a autoanticuerpos se produce en 1/15000 nacidos vivos.

El BCC es la manifestación más importante dentro del LN por ser la única manifestación clínica persistente cuya mortalidad descrita asciende hasta el 30% y además, se calcula que el 70% de los neonatos que sobreviven van a necesitar la colocación de marcapasos²⁶. La prevalencia de BCC en mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B es del 1-5% ascendiendo al 6-25% en aquellas pacientes con un hijo previo afecto^{19,27}.

1.3.2.2. Asociación del BCC a los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB

Varios estudios tanto epidemiológicos como en estudio experimentales in vivo e in vitro, han documentado una asociación entre anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B y BCC^{15,16} encontrándose en una revisión sistemática realizada por Brito

et al, la presencia estos anticuerpos en el 87% (n=1230) de los casos de BCC (n=1416)¹⁹. Parece que para el desarrollo de BCC no sólo es necesaria la presencia de estos anticuerpos sino que es importante la especificidad y el nivel de los mismo. La mayor asociación encontrada al BCC, es la presencia de anticuerpos contra las proteínas Ro 52kD y La²⁸⁻³⁰. No todos los hijos de madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A desarrollaban BCC por lo que se valoró si existía una reactividad específica a algún epítipo de Ro52 que le confiriera una susceptibilidad especial al desarrollo del BCC. El grupo de Salomonsson identificó un subgrupo de anticuerpos anti-Ro/SSA 52kD, específicos frente a los aminoácidos 200-239 de la proteína Ro, valorando una posible asociación entre estos autoanticuerpos (anti-p200) y el BCC³¹. Sin embargo en otros estudios no se pudieron encontrar diferencias significativas en la prevalencia de estos anticuerpos entre afectos y sanos^{32,33}.

Jaeggy et al encontraron que la afectación cardíaca del feto se observa en las madres que presentan niveles moderados o altos niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A (>50 U/mL) en comparación con sólo el 44% de madres de recién nacidos sanos independientemente de los niveles de anticuerpos anti-La/SS-B³⁴. Estos hallazgos se reproducen en otros grupos^{29,35}. Parece por tanto, que son necesarios niveles altos de anticuerpos anti-Ro/SS-A para el desarrollo de BCC, pero aún así no es suficiente para explicar las manifestaciones cardíacas, por lo que no está claro por qué el LN se desarrolla en sólo algunos, pero no todos los fetos expuestos a anticuerpos³⁶.

En cuanto a los anticuerpos anti-La/SS-B, la revisión sistemática de Brito et al encontró la presencia de estos anticuerpos en el 55% (n=672) de las madres de hijos con BCC (n=1229)¹⁹. Sin embargo, la presencia de anti-La/SS-B sin anti-Ro/SS-A es poco frecuente describiéndose pocos casos en la literatura de BCC asociado a anti-La/SS-B de forma aislada^{29,37,38}. Por otro lado, el subtipo Ro52 están presentes más frecuentemente que el subtipo Ro60 en madres con hijos

afectos de BCC (90% vs 76% respectivamente)¹⁹. Se han estudiado la posible asociación del BCC a otros anticuerpos, encontrándose un solo caso publicado en la literatura de BCC asociado a anticuerpos anti-RNP con anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B negativos³⁸.

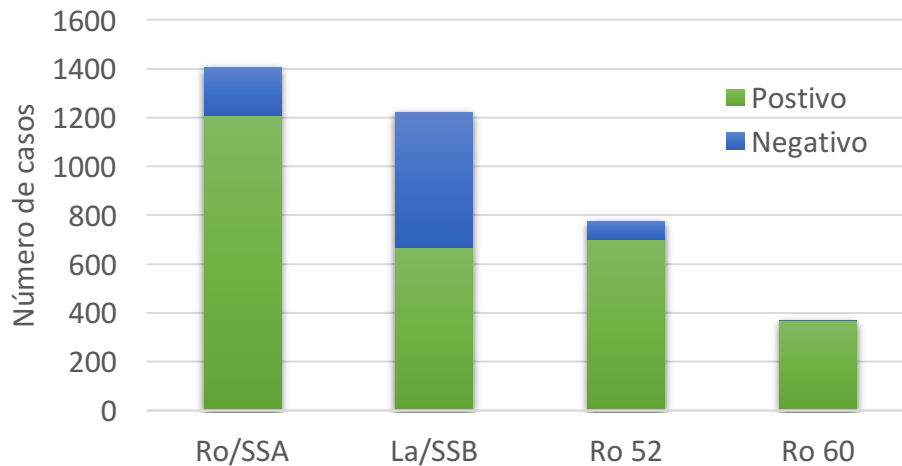


Figura 4. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos entre madres afectas de hijos con bloqueo cardíaco congénito.

1.3.2.3. Asociación del bloqueo cardíaco congénito a la enfermedad materna

En cuanto a las mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB, no todas presentan un diagnóstico específico de enfermedad autoinmune. En la revisión sistemática de Brito et al¹⁹, más de la mitad de las mujeres fueron portadoras asintomáticas de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB, siendo el BCC la primera manifestación clínica de dichas pacientes³⁹. En el 14% de los casos se clasificaron como enfermedad autoinmune indiferenciada (EAI). El resto de los casos fueron LES, SS o ambos¹⁹.

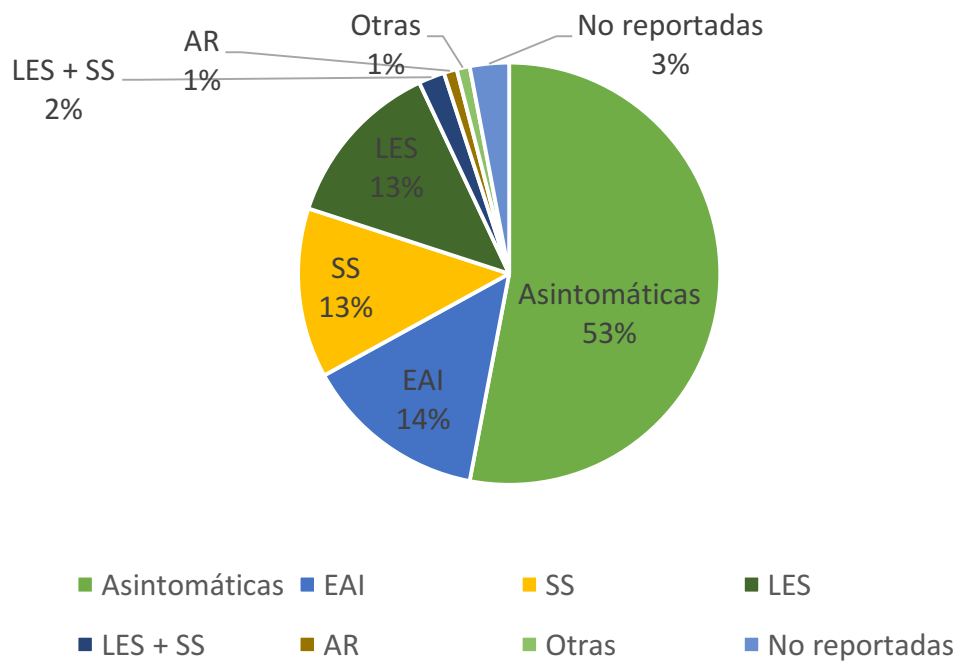


Figura 5. Enfermedades maternas asociadas al bloqueo cardíaco congénito

1.3.2.4. Riesgo de bloqueo cardíaco congénito

Debido a la severidad del BCC es importante conocer cuál es el **riesgo global** de desarrollo en mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B en edad fértil. El riesgo global reportado en varios estudios prospectivos es del 1.7-2%^{19,40,41}. Los subtipos de bloqueo auriculoventricular (BAV) van a ser diferentes, siendo el BAV de 3º grado el más frecuente.

BAV 1º grado	0,28%
BAV 2º grado	0,42%
BAV 3º grado	1%

Tabla 1. Incidencia subtipos de bloqueo auriculoventriculares

Según el tipo de anticuerpo, las pacientes portadoras de anti-Ro/SS-A de forma aislada tienen un riesgo de BCC del 2.25% frente al 3,92% si el anticuerpo anti-Ro/SS-A se asocia al anticuerpo anti-La/SS-B. La incidencia de BCC para las gestantes con el subtipo Ro60 es del 3,31% y del 4,92% para el subtipo Ro52^{19,42}.

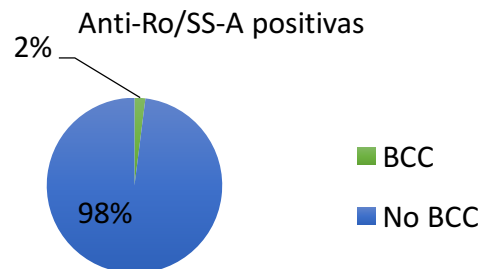


Figura 6. Riesgo bloqueo cardíaco congénito asociado a portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A de forma aislada

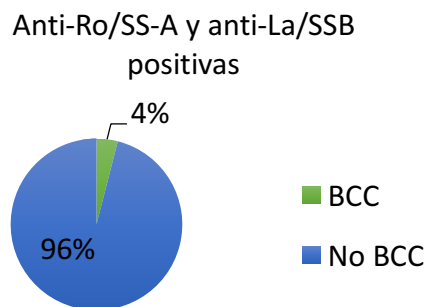


Figura 7. Riesgo bloqueo cardíaco congénito asociado a portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

En función de los antecedentes obstétricos, el tener un hijo previo afecto de BCC hace que éste tenga una tasa de recurrencia de hasta el 23% en mujeres con LES o SS y del 8-12% en mujeres con EIA o sin diagnóstico¹⁹.

Según la enfermedad materna, parece que las que tienen mayor incidencia de BCC son las asintomáticas (8%), en siguiente lugar las pacientes con SS (2,9%), seguido de EAI (2,3%) y LES (1%). Sin embargo estos datos deben tenerse en

cuenta con precaución por la heterogeneidad de los trabajos y el número de casos¹⁹.

1.3.2.5. Fisiopatología del bloqueo cardíaco congénito

La hipótesis patogénica del BCC y el papel de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B aún no están claros. Las proteínas Ro52, Ro60 y La tienen una localización intracelular y son a su vez el objetivo de los anticuerpos. Existen dos hipótesis que intentan aclararlo: “hipótesis de la apoptosis” e “hipótesis de la reacción cruzada”⁴³:

- “Teoría de la apoptosis”: los anticuerpos maternos acceden a su objetivo cuando se exponen en la superficie de células apoptóticas. Se ha documentado la presencia de Ro60 en la superficie de los cardiocitos apoptóticos que se traslocan de posición intracelular a extracelular, convirtiéndose en antígenos accesibles a la respuesta inmune⁴⁴. También se han detectado Ro52 aunque sólo uno de los cinco anticuerpos monoclonales testados se unieron a células apoptóticas aunque en menor medida que lo hicieron los anti-Ro/SSA 60kD y anti-La/SSB⁴⁵.

La muerte fetal programada forma parte de la remodelación de los órganos y en condiciones normales ocurre sin reacción inflamatoria. Se plantea que ante la presencia de los anticuerpos maternos se van a unir a la superficie de los cardiocitos apoptóticos, y la fagocitosis de éstos por parte de los macrófagos hacen que liberen citoquinas proinflamatorias y profibróticas, entre ellas el factor de necrosis tumoral α (TNF α) in vitro⁴,. con reclutamiento de leucocitos y complemento, estableciéndose una reacción inflamatoria^{39,46,47}. Este proceso es el que daría lugar al BAV 1º grado. Hay estudio in vitro, sugieren que factores secretados por los macrófagos producen una transdiferenciación de los fibroblastos⁴⁸ en miofibroblastos, proceso que se relaciona con la fibrosis y formación de cicatrices y aparición de BAV 3º grado o completo, observándose

éstos sobre todo en la zona donde se localiza el nodo aurículo ventricular (NAV)⁴⁷.

Todos estos fenómenos sugieren que el paso transplacentario de anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB que se inicia en torno a la semana 16 de gestación, va a activar una cascada inflamatoria localizada sobre todo en el nodo AV que acabará produciendo una fibrosis del tejido de conducción cardíaca generándose el BCC, que se va a identificar generalmente entre las semanas 18 y 24 de gestación, período de mayor vulnerabilidad⁴⁹. La transferencia de los anticuerpos va a ocurrir desde la semana 16 de gestación aproximadamente⁵⁰.

- “Teoría de la reacción cruzada”: los anticuerpos maternos se unen a proteínas de membrana de células cardíacas que están involucradas en la generación de señal eléctrica, en la conducción o en ambas, interfiriendo con su función³⁸. El grupo de Boutjdir demostró que IgG purificadas de madres con hijos afectados de BCC inhiben los canales de calcio tipo-L y tipo-T en los miocitos ventriculares y en las células del NAV^{51,52}. Es posible por tanto, que la alteración crónica de la homeostasis del calcio producida por el continuo paso de anticuerpos maternos aumente la apoptosis de células cardíacas fetales⁵³, exteriorizándose las proteínas Ro y La inicialmente intracelulares lo que mantiene y amplifica la reacción inflamatoria descrita previamente induciendo daño irreversible del sistema de conducción con el consecuente BCC.

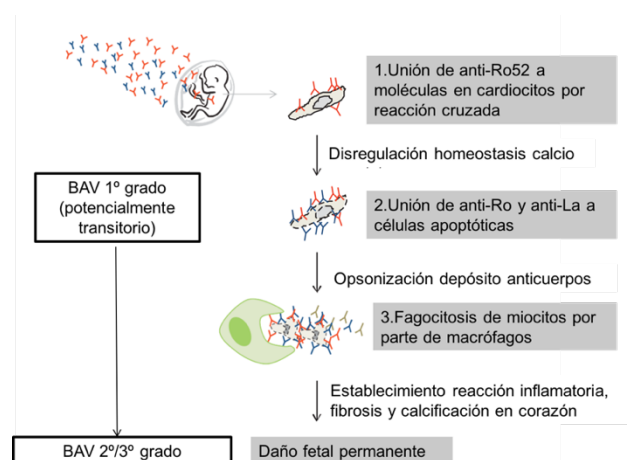


Figura 8. Fisiopatología bloqueo cardíaco congénito⁴³.

En la fisiopatología nos encontramos también factores no dependientes de la positividad de los anticuerpos como es la susceptibilidad fetal. Se han confirmado en diferentes estudios la asociación de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B al BCC^{15,16}, sin embargo, el BCC se va a desarrollar en el 1-2% de los embarazos de mujeres portadoras de dichos anticuerpos^{19,27}. El conocimiento del por qué unos fetos van a desarrollar la enfermedad y otros no, pone de manifiesto la importancia de la susceptibilidad individual. Parece, que los dos factores genéticos más importantes que influyen en las enfermedades autoinmunes como el sexo y el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) no tiene efecto en la susceptibilidad para el desarrollo del BCC; de hecho ocurre con la misma frecuencia en fetos varones que mujeres⁵⁴. Aunque existe una asociación entre Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), HLA DR3/DR2 en madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B positivos y la producción de autoanticuerpos, no se ha encontrado ningún HLA fetal que se pueda correlacionar con el BCC⁵⁵.

1.3.2.6. Características del bloqueo cardíaco congénito y otras manifestaciones cardíacas asociadas a los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B

Aunque el BCC es la manifestación cardíaca más frecuente asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, existen otras¹⁹:

Bloqueo auriculoventricular (BAV): es la presencia de una conducción anormal del impulso eléctrico desde su salida del nodo sinusal hasta la despolarización de los ventrículos, que origina un retraso anormal en la velocidad en que tiene lugar o una ausencia de conducción total.

Clásicamente, se describen varios tipos de BAV:

1. BAV de 1º grado: todas las ondas P se continúan de los complejos QRS pero con un intervalo de tiempo PR mayor del normal para edad y

frecuencia cardíaca (FC). En el 80% de las ocasiones se localiza en el nodo AV.

2. BAV de 2º grado: algunas ondas P se siguen de complejo QRS y otras no. Existe una conducción intermitente del impulso auricular. Se clasifican a su vez en:
 - a. Tipo I (tipo Wenckebach o Mobitz I): alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no conduce. Estos bloqueos se localizan en el nodo AV.
 - b. Tipo II (Mobitz II): previo a la onda P que no conduce, no existe alargamiento del PR. Suele evolucionar a BCC.
3. BAV 2:1: una onda P conduce y la siguiente no.
4. BAV de 3º grado o BCC: ninguna onda P se conduce a los ventrículos dando lugar a una disociación auriculoventricular.

En el caso del BAV asociado a anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, éste va a tener dos características fundamentales:

- El diagnóstico se realiza en un período de tiempo concreto: Todos los BCC publicados se diagnostican a partir de la semana 18⁵⁶⁻⁵⁸. Algún caso aislado existe antes de la semana 18⁵⁹; y dos casos descritos en tercer trimestre⁶⁰. En más de la mitad de los casos se diagnostica entre la semana 20-24 y en el 75% de todos los casos entre la semana 20-29 de gestación. Sólo en el 2% de los casos se diagnostica al nacimiento o en el período neonatal⁵⁷.

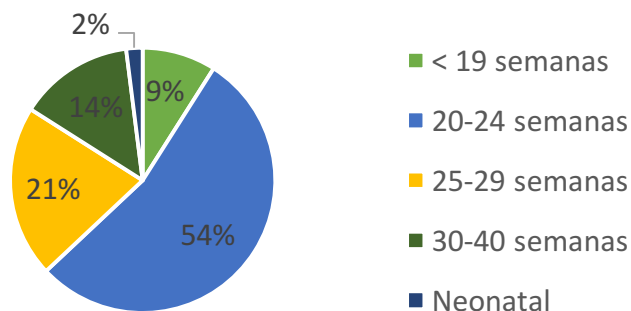


Figura 9. Edad gestacional al diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito

- Los BAV de origen autoinmune tienen más posibilidades que los no autoinmunes de presentar formas complejas en forma de BCC: en más del 80% de los casos se diagnostican como BCC o BAV de III grado y sólo en un pequeño porcentaje (3%) se corresponden con bloqueos menos avanzados como el tipo I¹⁹.

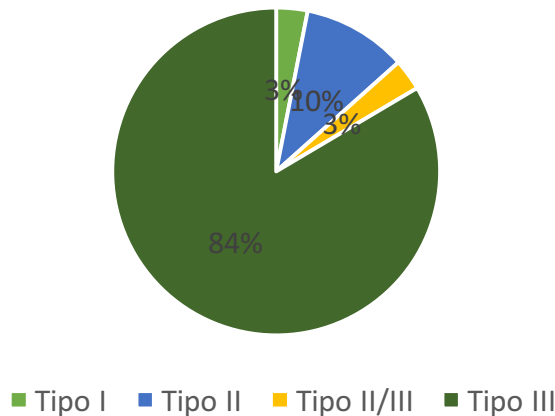


Figura 10. Tipos de bloqueo cardíaco congénito

- Otras anomalías electrofisiológicas: son mucho menos frecuentes e incluye disfunción transitoria del NAV, alargamiento del intervalo QT (>440ms), taquicardia ventricular y de la unión y flutter¹⁸.
- Fibroelastosis endocárdica (FEE): es una forma de fibrosis miocárdica que puede progresar a fallo cardíaco y muerte⁶¹. El diagnóstico prenatal ecocardiográfico incluye áreas de ecogenicidad parcheada en la superficie endocárdica. Se ha reportado en el 7% de los fetos afectados de BCC. La mortalidad de los fetos con BCC complicado con la FEE es del 100%²⁴.
- Enfermedad valvular: se debe a la disfunción del aparato tensor y se considera complicación severa asociada al BCC describiéndose en el 1.6% de los casos. Se diagnostica ecográficamente como áreas de hiperecogenicidad a nivel del músculo papilar en torno a la semana 19-22 de gestación y que afecta a las válvulas tricúspide y mitral¹⁹.

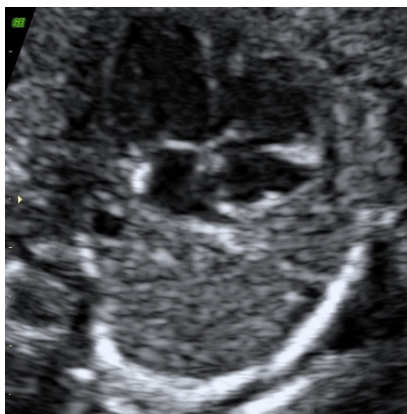


Figura 11. Hiperecogenicidad valvular

1.3.2.7. Manejo ante el diagnóstico de bloqueo cardíaco congénito y anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB

Es aconsejable solicitar la determinación de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB, incluidos los subtipos Ro52 y Ro60 en los casos de mujeres con hijos afectados por cualquier tipo de BCC, FEE o enfermedad valvular congénita¹⁹.

Por otro lado mujeres embarazadas con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB se consideran gestaciones de alto riesgo, sobre todos aquellas con antecedentes de LN o BCC en hijos anteriores.

1.3.2.8. Técnicas de diagnóstico del bloqueo cardíaco congénito

La ecocardiografía fetal se considera buen método de screening para BCC aportando información sobre la frecuencia cardíaca fetal (FCF), el tipo de ritmo y la función ventricular^{62,63}. Se recomienda realizar a partir de la semana 16 de gestación atendiendo a los casos reportado en cuanto al momento del

diagnóstico y de forma seriada cada 1-2 semanas, pudiéndose espaciar las exploraciones a partir de la semana 26 cuando ya es menos probable el desarrollo de un BCC si no se ha manifestado hasta ese momento¹⁹.

1.3.2.8.1. Ecocardiografía fetal

Con ella podemos inferir los fenómenos eléctricos del corazón a partir de los fenómenos mecánicos de las estructuras cardiacas y del movimiento del flujo. Permite la identificación de la FCF así como la fibrilación y las despolarizaciones ventriculares por su mecánica (modo M, doppler tisular) o hemodinámica (velocidad en el flujo doppler). El estudio del ritmo fetal mediante ecocardiografía se realiza fundamentalmente mediante dos métodos, el modo M y el doppler⁶⁴.

1.3.2.8.1.1. El modo M⁶⁵

Permite detectar la actividad mecánica contráctil de las paredes auriculares y ventriculares. De esta actividad mecánica, se presupone la actividad eléctrica. Para conseguir una buena imagen es preciso un corte correcto de cuatro cámaras que permita la colocación del cursor de forma perpendicular a las paredes de la aurícula, la válvula AV y el ventrículo, todo de forma simultánea.

El trazado obtenido va a identificar la onda de contracción auricular y el movimiento de la válvula AV correspondiente. En condiciones normales, cada contracción auricular va seguida de un movimiento de la válvula AV con una frecuencia de 100-160 latidos por minuto (lpm). Permitiría estimar los intervalos PR⁶⁶.

Para el diagnóstico de BCC, el modo M muestra una disociación entre la contracción auricular y la ventricular en el que el ritmo auricular tiene una frecuencia normal y un ritmo ventricular que puede tener una frecuencia variable según el grado del bloqueo. Si el bloqueo es completo, se detectará una FCF ventricular de entre 50-60 lpm.

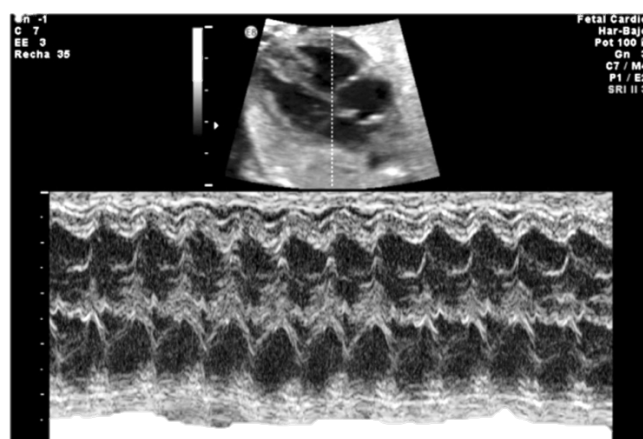


Figura 12. Modo M ecocardiografía fetal.

1.3.2.8.1.2. Doppler⁶⁵

Con el Doppler pulsado se identifica el flujo sanguíneo intracardiaco que precede a los cambios mecánicos y eléctricos. Habitualmente se registran los flujos de entrada y salida del ventrículo izquierdo por lo que para conseguir un correcto análisis del ciclo cardíaco el cursor se ha de colocar en el ventrículo izquierdo, en la unión del tracto de salida hacia la aorta, así se visualiza simultáneamente los flujos de entrada y salida.

Se pueden realizar mediciones de conducción AV mecánica en el mismo plano que para el modo M, el cuatro cámaras del corazón⁶⁷. Así se calculan intervalos de tiempo AV mediante la valoración de los

acontecimientos hemodinámicos como forma indirecta de valorar la función eléctrica auricular y ventricular⁶⁸.

El Doppler color se puede usar en conjunto con el modo M denominándose “Doppler M/Q”.

La ecografía Doppler con medición de los intervalos de tiempo AV y dentro de éstos, el intervalo PR mecánico, se ha sugerido como método para la vigilancia y el diagnóstico precoz de fetos de alto riesgo para BCC⁶⁹.

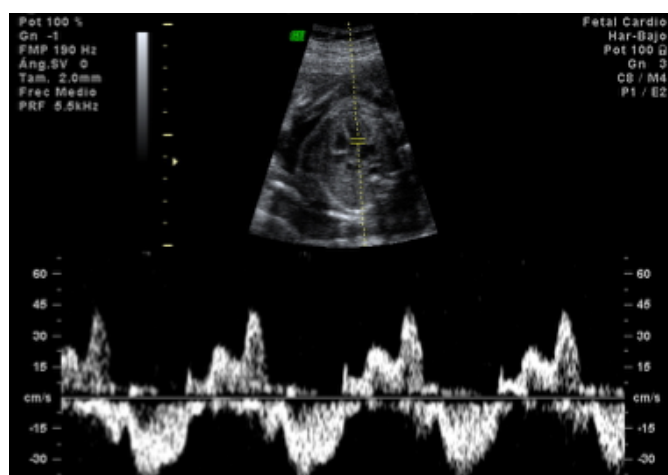


Figura 13. Ecografía Doppler ciclo cardíaco fetal

1.3.2.8.2. Electrocardiograma (ECG) fetal

La valoración del ritmo cardíaco se basa en la cronología de las despolarizaciones auriculares y ventriculares. Para su estudio se requiere conocer la posición fetal y se colocan 12 electrodos sobre la pared abdominal materna. La adquisición de datos requiere una media de 15 minutos de registro⁷⁰. Es capaz de detectar las despolarizaciones ventriculares, es decir, los complejos QRS, sin embargo, no permite

identificar las ondas P de contracción auricular en el 15-40% de los casos. Están establecidos los rangos de referencia para los intervalos por lo que se puede medir el intervalo PR⁶⁴.

El marcador más utilizado para la realización del diagnóstico precoz del BCC es el alargamiento del intervalo PR mecánico⁶⁵. Se ha descrito la medida del intervalo PR por electrocardiografía fetal⁷¹ sin embargo, esta técnica no ha sido adaptada en la práctica clínica habitual⁶⁸. Se ha desarrollado un método para medir el intervalo PR mecánico fetal por ecocardiografía con Doppler pulsado, que resulta equivalente al intervalo PR eléctrico de la electrocardiografía de superficie⁷². La exactitud diagnóstica y la reproducibilidad de esta metodología fueron validadas en un estudio prospectivo multicéntrico⁷³.

El intervalo PR mecánico se mide mediante Doppler pulsado. La ventana se coloca distal a la válvula mitral con un ángulo de 20º con respecto al eje largo del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se obtiene la onda de flujo Doppler de la válvula mitral (específicamente, la relación E / A), así como el patrón Doppler aórtico simultáneamente en el mismo trazado.

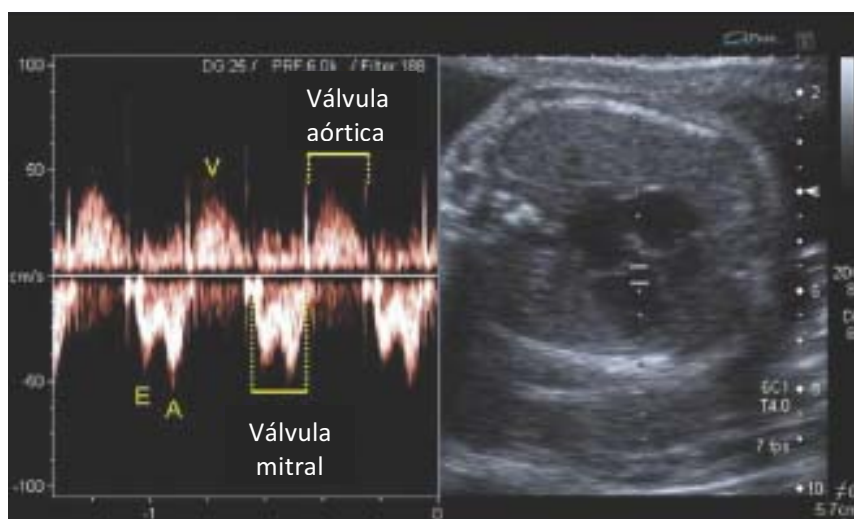


Figura 14. Estudio Doppler del ciclo cardíaco fetal

Se congela la imagen y se mide el intervalo entre el inicio de la válvula A mitral y el movimiento ascendente del flujo de la válvula aórtica. El intervalo de tiempo en milisegundos (ms) entre estas dos muestras Doppler representa el retardo entre el inicio de la contracción auricular y el inicio de la contracción ventricular, que representa el intervalo PR mecánico. Se toman tres mediciones por paciente, durante dos ciclos cardíacos consecutivos, y se promedian⁷⁴.

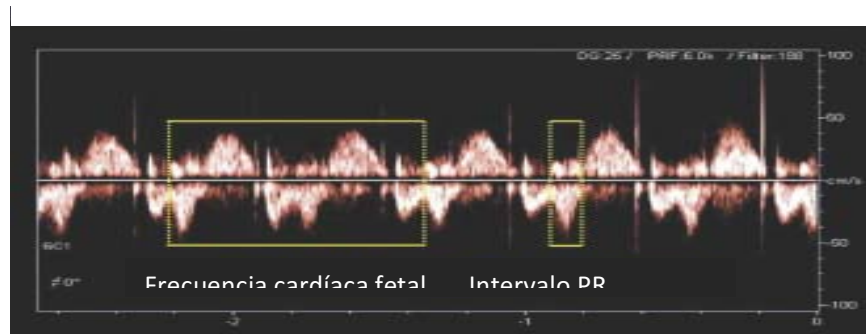


Figura 15. Frecuencia cardíaca fetal y medición de intervalo PR mecánico por Doppler

La mayoría de los centros utilizan la ecografía Doppler para su valoración por su gran disponibilidad y experiencia adquirida con dicha técnica frente al uso de ECG fetal cuya disponibilidad está más limitada. Es además la mejor técnica para la medición del intervalo PR⁶⁸.

Dentro de las nuevas opciones de diagnóstico precoz del BCC está la medición del tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) mediante ecografía⁷⁵. Se consigue obteniendo una imagen de la válvula mitral y del flujo de salida de la aorta. Se miden los intervalos de tiempo de AV y a partir de la intersección de la onda de la válvula mitral (VM) y onda A hasta la aparición de la onda de eyección ventricular en el flujo de salida de la aorta (VM-Ao)⁶⁵. El ICT se calcula como la diferencia entre VM-Ao y VM⁷⁵. Los valores de ICT son constantes a lo largo de la gestación por tanto los fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB pueden presentar intervalos ICT anormalmente largos⁷⁶.

1.3.2.9. Estrategias de prevención del bloqueo cardíaco congénito

La asociación existente entre los niveles anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B con las manifestaciones cardíacas fetales, apoyan la hipótesis de que la disminución o eliminación estos anticuerpos de la circulación materna y, en consecuencia, de la circulación fetal, podría prevenir estas complicaciones⁷⁷. Así, las principales estrategias profilácticas Incluyen la administración materna de esteroides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas (Igiv), inmunosupresores como la ciclofosfamida (CFM) o la azatioprina (AZA), inmunoadsorción y más recientemente la hidroxicloroquina (HCQ)⁷⁷.

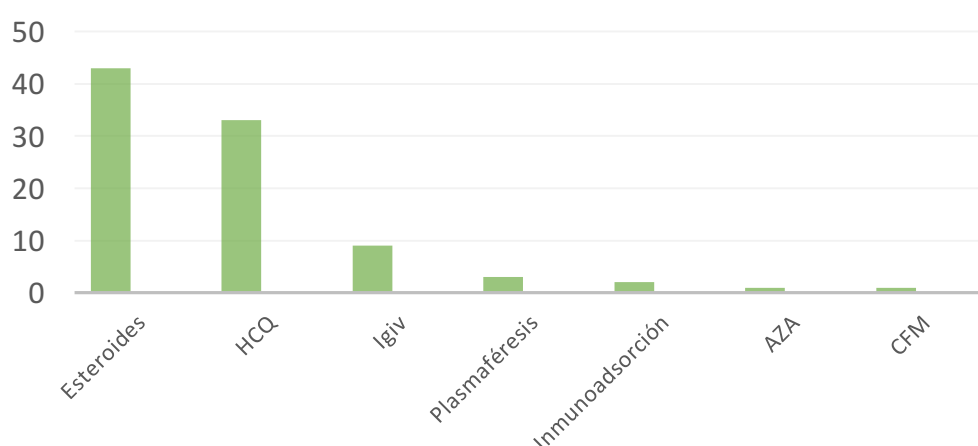


Figura 16. Número pacientes en la literatura sometidos a tratamientos preventivos para el bloqueo cardíaco congénito⁷⁷.

1.3.2.9.1. Esteroides fluorinados

Los esteroides fluorinados como la dexametasona (DXT) o betametasona (BMS) atraviesan la placenta, mientras que los no fluorinados, se inactivan casi de forma completa en la placenta por la 11 β -deshidrogenasa tipo 2 expresada en el sincitiotrofoblasto⁷⁸.

En un estudio realizado en Japón, no se desarrolló ningún caso de BCC en fetos expuesto a esteroides en comparación con el 24,5% de los casos con BCC en fetos no tratados. Sin embargo, este estudio combinó esteroides fluorados y no fluorados e incluyó embarazos de diferentes riesgos para desarrollar LN⁷⁹.

El grupo de Costedoat-Chalumeau⁸⁰ aleatoriza a 13 pacientes a tratamiento con prednisona, DXT o ningún tipo de terapia corticoidea, añadiéndose al tratamiento base el ácido acetil salicílico a dosis de 100mg y la hidroxiclороquina. En el grupo tratado con prednisona (n=4) no ocurre ningún caso de BCC ni otros eventos desfavorables, sin embargo en el caso de la DXT (n=6) hubo dos abortos espontáneos, dos muertes fetales y dos casos de recién nacidos con crecimiento intrauterino restringido (CIR). En el grupo de no terapia corticoide (n=3) hubo dos casos de abortos y un recién nacido a término.

Tunks et al sigue de forma prospectiva a 33 gestantes con anti-Ro/SS-A positivas y trata a 22 pacientes (14 con HCQ, 2 con prednisona y 6 con HCQ y prednisona). Observó que en total, el 94% de los fetos mantuvieron conducción normal de las madres fue tratada con hidroxiclороquina o prednisona diaria durante el embarazo, en comparación con el 59% de fetos sin afectación cardíaca del grupo no tratado (odds ratio (OR) 0,1, p=0.04). Reportan 4 casos de BCC ocurriendo todos en el grupo no tratado⁸¹.

Cuando el tratamiento (prednisolona +/- plasmaféresis) se aplica a gestantes identificadas como alto riesgo para desarrollo de BCC se observa que la mayoría de los casos de BCC aparecen en madres sin tratamiento con prednisolona o plasmaféresis con una sola excepción en la que se desarrolla un BCC en una mujer con ambas terapias⁸².

El resto que nos encontramos son casos aislados y tratados en combinación con Igiv⁸³, con CFM y plasmaféresis⁸⁴; y con AZA y plasmaféresis⁸⁵. Así que aunque los esteroides fluorinados pueden ser prometedores para proporcionar beneficios en la afectación cardíaca asociada a anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB, existe la posibilidad de importantes efectos secundarios maternos y fetales, incluyendo insuficiencia suprarrenal y anomalías del neurodesarrollo fetal y del crecimiento⁸⁶.

1.3.2.9.2. Inmunoglobulinas intravenosas

Varias hipótesis de cómo las Igiv podrían prevenir el daño del tejido cardíaco asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B e incluyen⁸⁷⁻⁸⁹:

- Aumento de la eliminación materna de anticuerpos a través de saturación del receptor para la fracción FcRn (FcγRn) a nivel placentario por parte de las Igiv que acelera el catabolismo de las inmunoglobulinas en la circulación materna.
- Disminución del transporte placentario de anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B via FcγRn
- Modulación de la señalización inhibitoria sobre macrófagos, con la consiguiente reducción de la respuesta inflamatoria y fibrosis

Hay dos estudios prospectivos que evalúan el uso de Igiv para la prevención del BCC en mujeres con hijos previos afectados^{90,91}. En el primero de ellos es de una cohorte americana publicado por Friedman et al en el que incluyen a veinte gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A e hijo previo afecto de BCC o LN. Las pacientes reciben 400mg/kg de Igivs cada 3 semanas desde la semana 12-24 de gestación concomitante con prednisona. El estudio finalizó antes ya que no se

consiguió disminuir la prevalencia de BCC en este grupo de pacientes detectándose 3 casos de BCC (15%)⁹⁰.

En el trabajo del grupo europeo de Pisoni et al, se incluyeron 24 gestaciones de mujeres con anticuerpos anti-Ro/SS-A e hijo previo afecto, tratándose finalmente a 15 de ellas. Recibieron 400mg /kg de Igiv cada 3 semanas de 12-24 semanas de gestación. Las que no desearon tratamiento se trataron como “controles”. Se desarrollaron manifestaciones cardíacas en el 20% (3/15) en el grupo tratado vs 1/9 (11.1%) en el grupo control⁹¹.

Se mantiene en ambos trabajos la prevalencia descrita en la literatura de BCC con hijo previo afecto a pesar del tratamiento preventivo con Igiv^{19,27}. Por este motivo, los ensayos se terminaron de forma temprana y se concluyó que la Igiv en la dosis descrita era ineficaz para reducir la tasa de recurrencia de BCC. Sin embargo, se desconoce si dosis más altas, como 1 g/kg, podrían haber sido eficaces⁸⁶. Los datos existentes son insuficientes para determinar la efectividad de las Igiv en la prevención del BCC⁷⁷.

Publicación	Método	Resultados	Principales defectos
Friedman et al ⁹⁰	Estudio multicéntrico de 20 gestantes no aleatorizado que reciben Igiv	No evidencia eficacia	Tratamiento con Igiv se inicia en la semana 12
Pisoni et al ⁹¹	Estudio multicéntrico de 22 gestantes (24 embarazos) no	No evidencia eficacia	Tratamiento con Igiv se inicia en la semana 12

	aleatorizado en el que 15 gestantes reciben Igiv y 9 son controles		
--	--	--	--

Tabla 2. Resumen dos estudios prospectivos sobre prevención del bloqueo cardíaco congénito con inmunoglobulinas intravenosas⁷⁷.

1.3.2.9.3. Plasmaféresis

La plasmaféresis es un método mediante el cual se extrae completamente la sangre del paciente, y se extrae el plasma (es donde están los anticuerpos) y se devuelven al cuerpo los demás componentes sanguíneos. Por tanto, este método puede teóricamente ayudar en la prevención del BCC reduciendo los niveles de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB y requeridos para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, este tratamiento nunca se ha utilizado independientemente de los esteroides y sólo se han publicado casos clínicos aislados⁹²⁻⁹⁴.

1.3.2.9.4. Hidroxicloroquina

Los antimaláricos, entre ellos la HCQ, se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente prescritos en pacientes con enfermedad reumática, actuando como un inhibidor de la unión del receptor tipo Toll⁹⁵. Recientemente, se ha demostrado la señalización del receptor tipo Toll (en un sistema modelo in vitro) juegan un papel importante en la inflamación y la fibrosis que dan lugar al BCC, revelando así un objetivo potencial para la prevención de la enfermedad^{95,96}. La HCQ se ha usado de forma segura y habitual durante la gestación y se ha asociado a la prevención de brotes de LES⁹⁷⁻⁹⁹. El fármaco, aunque cruza la placenta, no

parece asociarse a anomalías congénitas en el recién nacido ni toxicidad retiniana^{98,100}.

El grupo de trabajo de Izmirly et al publicó un estudio de casos y controles y posteriormente un estudio de cohortes histórica^{101,102}.

En el estudio de casos-control se evaluó la hipótesis de la posible reducción de riesgo de BCC en gestantes expuestas a HCQ. Este estudio se limitó inicialmente a los niños nacidos de madres con LES y anticuerpos anti-Ro/SS-A. Se tomaron 50 casos de afectación y 151 controles. Se observó que 7 niños (14%) con afectación cardíaca estuvieron expuestos a HCQ en comparación con 56 controles no expuestos a HCQ con afectación cardíaca (37%) ($p = 0,002$; OR 0,28). Un análisis multivariante arrojó una OR protectora para el uso de HCQ de 0,46 ($p = 0,10$). Aunque no fue estadísticamente significativo de prevención de afectación cardíaca, la estimación de la OR permaneció en la dirección de un efecto protector. La restricción de este estudio a madres con LES, podría tratarse de un factor de confusión por indicación de tratar, limitando el número de casos disponibles para tratar y evaluar si la HCQ previene de afectación cardíaca recurrente¹⁰¹.

El mismo grupo de trabajo, realizó un estudio posterior con el objetivo de evaluar si el uso de HCQ reduce riesgo de recurrencia de afectación cardíaca, independientemente la enfermedad materna. Se estudió una cohorte internacional evaluándose 257 embarazos en madres con un niño con afectación cardíaca (40 expuestas y 217 no expuestas a HCQ). Se consideró “expuestos” si el tratamiento se inició antes de la semana 10 de gestación. La tasa de recurrencia de afectación en fetos expuestos a HCQ fue de 7,5% (3/40) frente a 21,2% (46/217) en el grupo no expuesto ($p = 0,05$). No hubo muertes en el grupo expuesto a HCQ en comparación con una tasa de mortalidad del 22% en el grupo no expuesto. Concluyen que el uso de HCQ se asocia significativamente con una

reducción del riesgo de afectación cardíaca. Estos datos sugieren que HCQ puede proteger al feto de la enfermedad en aquellos expuestos al anticuerpo patógeno, como lo demostró en la afectación cardíaca previa de un hermano anterior¹⁰².

Los datos actuales concluyen que la evidencia existente es insuficiente para afirmar que la HCQ reduce el riesgo de BCC⁷⁷.

The Preventive Approach to Congenital Heart Block (PATCH) es un ensayo clínico prospectivo abierto (NCT01379573) que actualmente está reclutando pacientes para identificar la utilidad de HCQ para prevenir la recurrencia de afectación cardíaca en mujeres con hijo previo afecto⁸⁶.

Publicación	Método	Resultados	Principales defectos
Izmirly ¹⁰¹	Estudio de casos-contróles no randomizado de 50 recién nacidos con afectación cardíaca de madres con LES y 151 controles	Posible reducción del riesgo de BCC	Diferente población de pacientes e inconsistente selección de pacientes
Izmirly ¹⁰²	Estudio de cohorte no aleatorizado de 3 bases de datos internacionales incluyendo a 257 embarazos con anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B positivos	Eficaz estadísticamente significativo	Diferente población de pacientes e inconsistente selección de pacientes

Tabla 3. Resumen dos estudios prospectivos sobre prevención del bloqueo cardíaco congénito con hidroxiclороquina.

1.3.2.9.5. Otros tratamientos

Inmunosupresores como la CFM o la AZA se han usado como tratamientos preventivos del BCC asociados a corticoides y plasmaféresis en casos clínicos aislados en la literatura de la que es difícil sacar conclusiones de su validez^{84,85}.

La inmunoadsorción extracorpórea es el método más eficiente para eliminar selectivamente las inmunoglobulinas de torrente circulatorio. Por lo tanto, factores de coagulación, hormonas unidas a proteínas, así como otras proteínas esenciales apenas se afectan. Es un tratamiento eficaz y prácticamente en dos sesiones se reduce los niveles de IgG en torno al 90%. Existe un caso clínico publicado en la literatura como prevención de BCC en el que se trata a una gestante con antecedente de dos abortos de 20 y 24 semanas y dos gestaciones interrumpidas de 34 y 37 semanas. Se aplicaron 36 sesiones de inmunoadsorción entre la semana 19 y 37 de gestación con buen resultado perinatal¹⁰³. De igual forma que en caso de los tratamientos, al tratarse de casos aislados, no es posible sacar conclusiones reales acerca de su eficacia.

1.3.2.10. Estrategias de tratamiento del bloqueo cardíaco congénito.

Se han intentado diferentes estrategias de tratamiento ante el diagnóstico de un BCC y en este caso se incluye la terapia con esteroides, inmunoglobulinas intravenosas (Igiv), plasmaféresis y el uso de fármacos inotrópicos para aumentar la FCF¹⁰⁴; así como la asociación entre ellos.

1.3.2.10.1. Esteroides fluorinados

El uso de esteroides fluorinados (BMS, DXT) se basa en que en la fisiopatología de la alteración del sistema de conducción y generación del BCC existe una carditis inflamatoria y que la administración de esteroides a la madre y su llegada al feto podría disminuir el daño al tejido fetal¹⁰⁵.

Un grupo canadiense (Jaeggi et al) estudiaron 37 casos consecutivos de BAV fetal. En 33 pacientes (92%), el BAV se asoció con anticuerpos maternos anti-Ro/SS-A y/ anti-La/SS-B. Los pacientes fueron separados entre los diagnosticados entre 1990 y 1996 (grupo 1; n = 16) y los diagnosticados entre 1997 y 2003 (grupo 2; n=21). Los 2 grupos de estudio fueron comparables en la presentación clínica en el diagnóstico BAV pero diferían en el manejo prenatal (pacientes tratados: grupo 1, 4/16, grupo 2, 18/21, $p < 0,0001$). En total, 22 fetos fueron tratados: 21 con DXT y 9 con β adrenérgicos durante una media de $7,5 \pm 4,5$ semanas. Las tasas de supervivencia del grupo 1 al nacimiento y al año de vida fueron de 80% y 47%, y estas mejoraron a 95% para los pacientes del grupo 2 ($P < 0,01$). Los 21 pacientes tratados con DXT tuvieron una tasa de supervivencia a un año del 90%, en comparación con el 46% sin tratamiento con glucocorticoides ($p=0,02$). Este grupo concluye que el tratamiento con corticoides y β adrenérgicos ($FCF < 55 \text{ lpm}$) reduce la morbilidad y mejora los resultados del BAV. Observando también que aquellos casos de miocarditis, hepatitis y cardiomiopatía que fallecieron estaban con más frecuencia en el grupo de no tratados¹⁰⁶.

El Fetal Working Group de la Asociación Europea de Cardiología Pediátrica publica en 2011 un estudio multicéntrico con un análisis retrospectivo en el que se estudiaron 175 fetos diagnosticados con BAV de segundo o tercer grado entre los años 2000-2007. En el 80% ($n=129$) de los 162 embarazos con estado de anticuerpos documentado, el BAV se asoció con anticuerpos maternos anti-Ro/SSA. Se trataron 67 mujeres (38%) fueron tratados con esteroides fluorados

(52 recibieron DXT 4mg/día y 15 se trataron con BMS 4mg/día durante una mediana de 10 semanas (1-21 semanas) y se registró una supervivencia al nacimiento del 91% ascendiendo igual en los casos de fetos tratados con esteroides y sin tratar, e independientemente del grado de bloqueo y/o presencia de anti-Ro/SSA¹⁰⁷.

Los datos más recientes los tenemos del Research Registry para LN que es un gran registro de LN¹⁰⁸ cuyo objetivo es valorar la eficacia de los corticoides fluorinados en la progresión, mortalidad y necesidad de marcapasos en casos de afectación cardíaca por anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

Así, en este estudio retrospectivo de los casos de LN¹⁰⁹, los criterios de inclusión se restringieron a BCC asociados a anticuerpos anti-SSA/Ro diagnosticados intraútero. Distinguimos dos grupos, el que recibe tratamiento con esteroides fluorados dentro de la semana siguiente al diagnóstico (N = 71) o el que no recibe ningún tratamiento (N = 85). Los resultados sugieren que el uso de esteroides fluorados no previnieron el desarrollo de la enfermedad extranodal (14/71 (19.7%) expuestos vs 17/85 (20%) no expuestos, (LHR 0.90 ajustado, 95% CI 0,43-1,85, p=0,77)). No se observó tampoco una reducción de la mortalidad (7/71 (9.9%) de expuestos vs 7/80(8.8%) de los no expuestos (HR ajustado = 1,63; IC del 95%: 0,43 a 6,14; p = 0,47)). No se consiguió prevenir la implantación de marcapasos (42/64 (66%) de los nacidos vivos precisaron marcapasos vs 60/78 (75%) de los no expuestos (HR = 0,87; IC del 95%: 0,57 a 1,33; P = 0,53)). Este trabajo retrospectivo concluye que estos datos no proporcionan evidencia necesaria para apoyar el uso de esteroides fluorados para prevenir la progresión de la enfermedad o muerte en los casos de BCC.

Parece que los esteroides fluorinados pueden revertir el BAV de primer y segundo grado, lo que refleja que el BAV incompleto está en fase de inflamación que precede al recambio por fibrosis del nodo AV y las calcificaciones que se ven

en el BCC^{107,110-112}. Sin embargo como hemos visto, los datos acerca reducción de mortalidad son discordantes^{106,107,109} y esto unido a la toxicidad materno y fetal de los corticoides^{80,111,113} deja al médico el dilema terapéutico de iniciar tratamiento en los casos de BCC con el objetivo de prevenir la progresión extranodal de la afectación cardíaca y por extensión, mejora de la mortalidad¹⁰⁹.

El tratamiento con esteroides también puede resolver los derrames de cavidades. En general la resolución se observa sin precisar cambio en la FCF y se ha sugerido que la acumulación de fluido que ocurre en algunos fetos pueden resultar de serositis mediada por el sistema inmune en lugar de representar una verdadera insuficiencia cardíaca^{104,110,114-116}.

1.3.2.10.2. β adrenérgicos

La terbutalina es el agonista del receptor β 2-adrenérgico más comúnmente utilizado en el tratamiento de afectación cardíaca, aunque también se han usado el salbutamol y el ritodrine. Los fármacos simpaticomiméticos se usan como agentes tocolíticos observándose como efecto secundario la aparición de taquicardia fetal¹¹⁷. Otros efectos secundarios adrenérgicos del lado materno incluyen el temblor, palpitaciones y la sudoración que habitualmente mejoran o se resuelven con el tratamiento continuado^{107,118}. También se han asociado aunque de forma más rara a edema agudo de pulmón, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas, hiperglucemia, cetoacidosis e hipopotasemia¹¹⁹⁻¹²¹.

El uso de β -agonistas en la afectación cardíaca del LN se ha considerado debido a que frecuencias ventriculares por debajo de 55 latidos por minuto se asocia con frecuencia a descompensación cardíaca debido al bajo gasto cardíaco¹²².

Este hallazgo se ha reportado en varios trabajos poniéndose de manifiesto el incremento en la FCF, mejorando la función cardíaca¹²³⁻¹²⁶.

Sin embargo, otros estudios ponen en duda el beneficio del uso de los β -agonistas así como su impacto en la mortalidad. En un estudio de 21 fetos con BCC, 7 de ellos frecuencias ventriculares fetales inferiores a 60 lpm y se les administró la terbutalina, 6 de las cuales tuvieron un aumento inicial de la frecuencia cardíaca. Cuatro mantuvieron una frecuencia cardíaca superior a 60 lpm y sobrevivieron hasta el nacimiento, aunque una murió a los 3 semanas de edad de dificultad respiratoria. Dos fetos volvieron a una FCF menor a 55 pese a la terbutalina y fallecieron. Dos de los siete fetos en el estudio anterior también recibieron DXT, uno de los cuales había asociado hidrops y murió a los 2 días del nacimiento¹²⁷.

En un trabajo de Jaeggi et al que ya hemos comentado¹⁰⁶ reporta que al tratamiento con esteroides se le añadieron los β -agonistas cuando la FCF bajó por debajo de 55 lpm. Observó que en cuatro de nueve gestantes tratadas tuvieron un aumento de la FCF, mejorando la supervivencia al año de vida de los recién nacidos que estuvieron expuestos a los β -agonistas en combinación con DTX.

De manera similar, Cuneo et al estudió una estrategia de manejo que incluía el tratamiento con DXT desde el diagnóstico de BCC añadiendo la terbutalina si la FCF era menor que 56lpm. Trece de los 29 fetos que recibieron terbutalina, obtuvieron un aumento significativo de la FCF y un 100% de supervivencia¹²⁸.

1.3.2.10.3. Plasmaféresis

Tal y como hemos comentado previamente, la plasmaféresis es un método mediante el cual se reducen los niveles de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB que han inducido el desarrollo de la enfermedad⁸⁶. Sin embargo este tratamiento no se ha usado nunca independiente de los corticoides.

Existen varios grupos de trabajo que no encuentran beneficio en varios casos clínicos en el uso de la plasmaféresis como tratamiento para afectación cardíaca fetal ya instaurada^{114,129,130} sin embargo el grupo de Ruffati et al ha presentado varias publicaciones¹³¹⁻¹³³ aportando experiencia en el tratamiento de BAV de 2º grado y BCC en 3, 6 y 12 casos respectivamente. El último de los trabajos presentan un total de 12 casos de afectación cardíaca diagnosticadas desde 2009-2014 cuyo protocolo de tratamiento consistió en: betametasona 4mg/día, plasmaféresis semanal e Igiv a dosis de 1g/kg cada 15 días. Al nacimiento, los recién nacidos recibieron también Igiv (1g/kg) cada 15 días hasta que los anticuerpos maternos fueran indetectables. De los 12 casos, 6 eran fetos con BAV de 2º grado y los otros 6 casos, BCC o de 3º grado. Dos de los fetos con BAV de 2º grado revirtieron a BAV 1º grado y el otro recuperó el ritmo sinusal. Los 6 casos de BAV de 3º grado o BCC se mantuvieron estables a lo largo de la gestación. Después de un seguimiento medio de 37.6 meses +/- 19.6 meses tras el nacimiento, los infantes con BAV de 1º grado y el del ritmo sinusal se mantuvieron estables y a los infantes con BCC a un seguimiento medio de 29 meses +/- 19.8 meses, tres de ellos precisaron la colocación de marcapasos. Concluyen que la triple terapia puede ser efectiva y segura en el tratamiento del BAV de 2º grado, mientras que en el BCC, su efectividad está por determinar.

1.3.2.10.4. Inmunoglobulinas intravenosas

Parece que el papel de la las Igiv puede ser prometedor en el tratamiento de la afectación cardíaca fetal cuando se asocia a miocardiopatía.

Brucato et al trató a dos fetos con BCC y miocardiopatía severa con Igiv a dosis de 400mg/Kg/día durante 5 días resolviéndose los signos ecocardiográficos de miocarditis con la consiguiente mejoría clínica¹³⁴.

Trucco et al trató a 20 mujeres con Igiv a dosis de 1g/kg en una ocasión o varias veces. Se administró Igiv a 9 mujeres y 14 recién nacidos también la recibieron al nacimiento. Reportan una supervivencia del 80% (16/20) de sus pacientes y ninguno preció trasplante cardíaco¹³⁵.

Parece por tanto, que las Igiv podrían ser beneficiosas en el tratamiento de la afectación cardíaca por anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B en el contexto de cardiomiopatía o FEF y en combinación con corticoides⁸⁶.

1.3.2.11. Resultados perinatales en el bloqueo cardíaco congénito

La mortalidad del BCC asciende al 30% ocurriendo la mayoría de ellos intraútero (70%)^{19,27}. Las causas de mortalidad más frecuente encontrada fue la presencia de miocardiopatía severa en 2/3 de los casos. Describiéndose una tasa de mortalidad >50% en casos de FEE o miocardiopatía dilatada, llegando al 100% si están presentes ambas complicaciones²⁶. También se ha correlacionado la mortalidad con el desarrollo de hidrops, fallo del ventrículo izquierdo, frecuencia del ventrículo izquierdo <50lpm y el diagnóstico temprano (<20 semanas de gestación)¹⁰⁷.

Dentro de las complicaciones cardíacas asociadas al BCC encontramos el hidrops (14%), el fallo cardíaco o cardiomegalia (8%), FEE (7%), derrame pericárdico (6%) y enfermedad valvular (1,6%) de los BCC¹⁹.

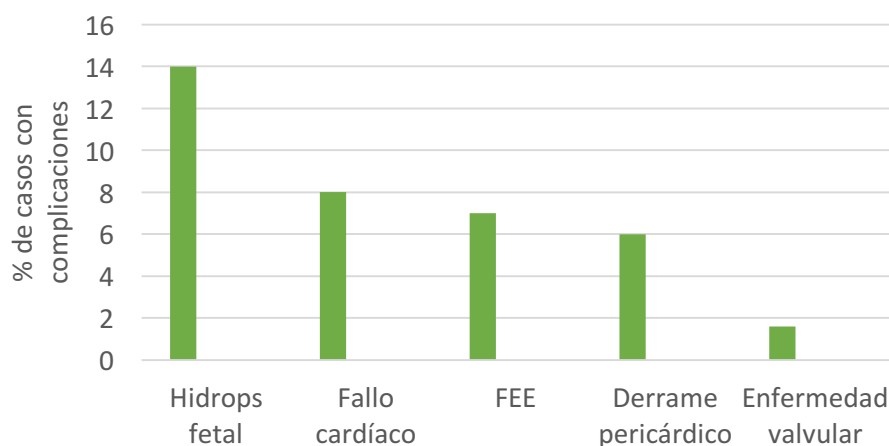


Figura 17. Otras complicaciones cardíacas aparte del bloqueo cardíaco congénito

La tasa de prematuridad (parto <37 semanas) reportada fue del 38% con una semanas de gestación media al nacimiento entre 34-37 semanas en el 81% de los fetos con BCC. El crecimiento fetal también se afectó, detectándose una tasa de CIR del 62.8%. La vía del parto más frecuente fue la cesárea registrándose una tasa del 75%. Los recién nacidos presentaron un ratio de género mujer: varón similar, del 1.07. El peso medio al nacimiento fue 2.409,56gr (1260-3950gr). El 64% de los recién nacidos, precisaron la colocación de marcapasos¹⁹.

1.3.3. Resultados perinatales en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

Durante el embarazo, la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B son relevantes por su asociación a BCC y LN^{15,16}. Sin embargo, hay menos datos de su posible o no asociación a otras complicaciones obstétricas.

Varios estudios en los años 80 y 90 consideraron la posibilidad que la presencia de estos anticuerpo podrían ser causa de abortos en pacientes con LES¹³⁶⁻¹³⁸. Por otro lado, Julkunen observó de forma retrospectiva que el riesgo de pérdida fetal está aumentado en pacientes con SS pero sin asociación a anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B¹³⁹. En otro trabajo más grande con 100 pacientes encontraron asociación entre pérdidas fetales y presencia de anticuerpos en pacientes no LES no afectando la presencia de éstos a los resultados perinatales de pacientes con LES¹⁴⁰. Sin embargo, en contraste a todo lo anterior, el grupo de Le Thi et al, realiza un estudio prospectivo en el que demuestran que la ausencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se relaciona con pérdida fetal y CIR¹⁴¹.

Brucato et al lleva a cabo un trabajo prospectivo con 100 pacientes con anti-Ro/SS-A positivas en que sólo hallaron la asociación de estos anticuerpos al BCC sin que otros resultados perinatales (prematuridad, tasa de cesárea, rotura prematura de membranas, Preeclampsia, CIR, recién nacido pequeño para edad gestacional) se afectasen, tanto en pacientes LES como no LES¹⁴². Por otro lado, otros investigadores encuentran mayor tasa de parto prematuro en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y LES¹⁴³.

En lo que se refiere a la enfermedad materna y sin aclararse el papel concreto de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B en los resultados perinatales de las gestaciones, estudios en pacientes con LES ponen de manifiesto la mayor frecuencia de preeclampsia, pérdidas fetales, parto pretérmino y CIR^{144,145}. Sin embargo, en pacientes con SS, los resultados son más conflictivos. Algunos dicen que presentan la misma tasa de prematuridad o CIR que las pacientes sin enfermedad^{139,146} mientras que otros reportan mayor tasa de cesárea, parto prematuro y CIR^{13,14,147}.

El trabajo de Skog et al es el más reciente, prospectivo y con mas pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-B que revisa resultados perinatales¹⁴⁸. Estudian 199 gestaciones de 145 mujeres entre el 2000 y el 2013 seguidas en su centro. De ellas, la

mayoría eran pacientes con enfermedad autoinmune (188 gestaciones de 199) entre las que se encontraban el LES (n=73) y SS (n=65) como entidades clínicas más frecuentes, y en menor número se encontraban la AR (n=24), EAI (n=19), EMTC (n=5), patología tiroidea (n=2) y en el resto de las gestaciones (n=11) las pacientes eran asintomáticas. Además, 13 pacientes son derivadas con el diagnóstico de BAV de 2º-3º grado.

Los autores diferencian los resultados en dos grupos, aquello cuyos fetos eran portadores de un BAV de 2º grado o BCC (n=20) y los que no (n=192). Se registran dos muertes intraútero en cada grupo. Por otro lado, en el grupo con fetos con BAV de 2º grado o BCC encontraron una tasa de cesárea del 98% (17/18). Casi el 30% (n=5/18) eran pequeños para edad gestacional en comparación con menos del 10% del otro grupo. La tasa de prematuridad (<37 semanas) fue del 28% (n=5/18) en el grupo de fetos con BCC frente al 10-15% del grupo de fetos con ritmo sinusal (RS) o BAV de 1º grado.

	Ritmo sinusal	BAV 1º grado	BAV 2º grado o BCC
Número gestaciones	159	33	20
Muertes intraútero	1	1	2
Prematuridad	15/156	5/32	5/18 (28%)
Peso medio RN	3,19kg (+/- 0,56)	3,28kg (+/- 0,48)	2,62kg (+/- 0,54)
Peso <2DS	13/154 (8%)	2/32 (6%)	5/18 (28%)
Tasa cesárea	29/150 (19%)	10/31 (32%)	17/18 (94%)

Tabla 4. Resultados perinatales de las 212 gestaciones con bloqueo cardíaco congénito¹⁴⁸.

Dentro del grupo de fetos con ritmo sinusal o BAV de 1º grado no encuentran diferencias en cuanto a los resultados perinatales ni en el crecimiento fetal. Las únicas variables donde hay diferencia en los grupos es en la tasa de cesárea (19% fetos con RS vs 32% fetos con BAV 1º grado) y la edad gestacional al nacimiento con una tasa de prematuridad del 10% en fetos con RS y del 16% en fetos con BAV de 1º grado.

Estos autores sugieren que la presencia de CIR está más asociado a la presencia del BCC que a la enfermedad materna, hallazgos reportados previamente por su mismo grupo¹⁴⁹. Observaron también que la cesárea fue más frecuente en pacientes con LES (31%) que en el resto de los grupos y sin embargo la enfermedad materna no fue la causa más frecuente para indicación de cesárea. En estas pacientes con LES, además se encontró mayor proporción de partos prematuros, hallazgos que también se ha reportado previamente^{145,150,151}. Los recién nacidos en los tres grupos tenían menos peso al nacer que la población general con una tasa de CIR en pacientes con LES del 10% y del 11% en pacientes con SS.

En cuanto a otros resultados perinatales como el cálculo de riesgo de cromosomopatías, se conoce que las aneuploidías son una de las principales causas de muerte perinatal. La detección de trastornos cromosómicos es parte del control rutinario del embarazo. Existen diferentes métodos de cribado para trisomía 21 o síndrome de Down (SD), pero la preferida es la realizada en el primer trimestre combinando la edad materna, la translucencia nuchal fetal (TN) y la gonadotropina coriónica β -humana libre de suero (β -hCG) y la proteína plasmática A asociada con el embarazo (PAPP-A) con una tasa de detección del 85-95% y una tasa de falsos positivos del 5%^{156,157}.

En los embarazos con aneuploidías fetales se alteran las concentraciones séricas maternas de PAPP-A, Beta-hCG, alfa fetoproteína (AFP), inhibina A y estriol no conjugado (uE3)¹⁵⁸⁻¹⁶². Pero no sólo las concentraciones séricas de β -hCG y PAPP-A se alteran por la presencia de aneuploidías fetales, también existen variables maternas y del embarazo como edad gestacional, etnia y peso materno, estado tabáquico, método

de concepción y paridad así como que deben tenerse en cuenta al calcular los múltiplos de mediana (MoM) de la β -hCG y PAPP-A antes de utilizar el algoritmo de cálculo de riesgo^{163,164}.

La presencia de diabetes mellitus (DM) es la única enfermedad materna que se incluye como variable para calcular el riesgo de aneuploidías, especialmente en la diabetes tipo 2, donde se demostró una reducción de aproximadamente el 25% de la PAPP-A en suero, lo que duplica la tasa de falsos positivos del primer trimestre para la trisomía 21¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ sin alterarse los niveles de la medición sérica libre de β -hCG o TN¹⁶⁵.

Menos se conoce acerca de lo que sucede con las concentraciones séricas de β -hCG y PAPP-A en otras enfermedades tales como enfermedades autoinmunes. Varios estudios han documentado la elevación de β -hCG libre y otros marcadores bioquímicos de en suero materno en segundo y tercer trimestre de embarazo en pacientes con LES y anticuerpos antifosfolípidos¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Pero el cálculo de riesgo de SD se realiza de forma preferente en primer trimestre y sólo un grupo encontró que las pacientes con LES presentan β -hCG aumentada en suero sérico libre en el primer trimestre, pero no hay diferencia significativa en la tasa de detección de SD¹⁷².

Sin embargo, aún no se ha estudiado la posible influencia de los anticuerpos anti-Ro/SS-A en los marcadores bioquímicos del suero materno para el cálculo de riesgo de SD del primer trimestre.

1.4. Resumen del estado actual del tema

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son un tipo específico de anticuerpos antinucleares. Están en la mayoría de los casos asociado a enfermedades autoinmunes (LES, SS, AR...) e incluso pueden estar presentes en pacientes sanas.

Son importantes su implicación en el embarazo ya que van a asociarse al LN, enfermedad poco frecuente y de carácter autoinmune que se adquiere de forma pasiva mediante el paso de estos anticuerpos maternos específicos al feto a través de la placenta. La afectación más importante del LN es el BCC, por la alta morbilidad neonatal e infantil que presenta siendo además la única manifestación clínica persistente. De los fetos que sobreviven con BCC, la mayoría va a precisar la colocación de marcapasos permanente en el período neonatal o infantil con las consiguientes complicaciones a largo plazo. Otros hallazgos del LN son lesiones cutáneas, afectación hepatobiliar y hematológicas, todas ellas transitorias desapareciendo cuando el recién nacido ha eliminado todos los anticuerpos transferidos por su madre.

Se estima una prevalencia de BCC en embarazos de madres expuestas a anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB de entre el 1-5%, prevalencia que aumenta hasta un 6-25% en mujeres que tienen un hijo previo afecto de BCC. Varios estudios han documentado la asociación entre la presencia de estos anticuerpos y BCC, pero parece que no sólo es necesaria la presencia de los anticuerpos sino que también son importantes la especificidad y los niveles de los mismos. El mayor riesgo de BCC lo presentan madres con anticuerpos frente a las proteínas Ro 52KD y La 48KD y títulos moderados-altos de anticuerpos anti-Ro/SSA (>50U/mL) se asocian con más frecuencia con afectación cardíaca. Por tanto, aunque está clara la asociación entre niveles altos de anticuerpos anti-Ro/SSA y BCC, no es suficiente para explicarlo, ya que sólo ocurre en el 5% de los fetos expuestos a títulos altos.

La hipótesis de la patogenia del BCC es que durante la apoptosis celular, proceso fisiológico de la remodelación cardíaca durante la embriogénesis los antígenos Ro/SSA-52KD, Ro/SSA-60KD y La/SSB-48KD que normalmente se localizan en el núcleo o citoplasma de las células se traslocan a la superficie de la membrana celular, convirtiéndose en antígenos accesibles a respuesta inmune. Así, los anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se van a unir a la superficie de los cardiocitos fetales apoptóticos y la fagocitosis de los cardiocitos fetales opsonizados por anticuerpos parece que inducen una respuesta proinflamatoria por parte de los macrófagos encargados de dicha fagocitosis que liberan citoquinas proinflamatorias, entre ellas el TNF α in vitro. La activación del complemento por las células opsonizadas apoptóticas con anti-Ro 60 podría contribuir a la cascada inflamatoria. Otros estudios in vitro, sugieren que factores secretados por los macrófagos producen una transdiferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, proceso que se relaciona con la fibrosis y formación de cicatrices, observándose éstos sobre todo en la zona donde se localiza el nodo AV. Todos estos fenómenos se inician en torno a la semana 16 de gestación,

La asociación por tanto entre anticuerpos maternos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y manifestaciones cardíacas apoyan la hipótesis que disminuyendo o eliminando estos anticuerpos de la circulación maternal, y por tanto de la fetal, podría prevenir este tipo de complicaciones. Así, las principales estrategias de prevención y tratamiento que se han probado son los glucocorticoides, plasmaféresis, Igiv, HCQ y otros fármacos como el salbutamol; éste último con el objetivo de aumentar la frecuencia cardíaca fetal.

En cuanto a la prevención, ninguno de los fármacos utilizadas han conseguido prevenir la aparición del BCC salvo la HCQ que en gestantes de alto riesgo han conseguido disminuir la aparición de nuevos BCC con respecto a las que no lo tomaban.

Una vez diagnosticado el BCC, con todo el arsenal terapéutico disponible, no se ha conseguido prevenir la progresión a BCC cuando se utiliza de forma separada, ni la dexametasona, la plasmaféresis ni las Igiv. La triple terapia asociado BMS, plasmaféresis

e Igiv sí que pudiera tener un efecto beneficioso en casos de BAV de 1º o 2º grado consiguiéndose revertir dicha afectación; sin embargo cuando el tratamiento se aplica al BAV de 3º grado o BCC los resultados están por determinar.

En cuanto a resultados perinatales, los fetos con BCC una elevada mortalidad (30%) ocurriendo la mayoría intraútero y asociada a la presencia de FEE y miocardiopatía dilatada. Presentan además más riesgo de CIR, parto prematuro y cesárea. En lo que se refiere a las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B existe resultados más controvertidos en cuanto a los resultados perinatales. Los trabajos más recientes y con mayor número de pacientes, sugieren que la presencia de CIR está más asociado a la presencia del BCC que a la enfermedad materna. Parece que la cesárea es más frecuente en pacientes con LES respecto al resto de las enfermedades En ellas, además se encontró mayor proporción de partos prematuros. Los recién nacidos parece que tienen menos peso al nacer que la población general con una tasa de CIR en pacientes con LES del 10% y del 11% en pacientes con SS. Menos se conoce acerca de otros resultados perinatales como el cribado de aneuploidías.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

1. Las gestaciones de pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B presentan un mayor número de complicaciones materno fetales incluyendo lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito, más tasa de parto prematuro, crecimiento intratuerino restringido, tasa de cesárea y riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto.
2. La aparición de bloqueo cardíaco congénito en embarazadas anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB positivas se relaciona con el tipo y la titulación de estos anticuerpos en sangre materna
3. La triple terapia combinada de glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis para el tratamiento de fetos con afectación cardíaca asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB es segura durante la gestación, disminuye los niveles séricos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB maternos y mejora la afectación cardíaca de fetos con afectación cardíaca asociada a anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB.
4. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB influyen en los niveles de PAPP-A y β -HCG en primer trimestre por lo que interfieren en el cálculo de riesgo de aneuploidías.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Evaluar la tasa de complicaciones maternas y fetales, así como los resultados obstétricos y perinatales en una serie de gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB seguidas de forma prospectiva.
2. Evaluar la capacidad predictiva de la ecografía Doppler sobre las complicaciones obstétrica y perinatales.
3. Evaluar la relación entre la cuantificación y el tipo de anticuerpos anti Ro/SSA y/o anti-La/SSB y la presencia de bloqueo cardíaco congénito en embarazadas portadoras de dichos anticuerpos.
4. Evaluar la efectividad, seguridad y resultados clínicos de una terapia combinada con glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis para el tratamiento de fetos con afectación cardíaca secundaria a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB.
5. Comparar la tasa de bloqueo cardíaco congénito entre gestantes usuarias o no de hidroxiclороquina.
6. Comparar los niveles en sangre materna de PAPP-A y β -hCG en primer trimestre de gestación entre mujeres con o sin presencia de anticuerpos anti Ro/SSA y/o anti-La/SSB.
7. Evaluar el riesgo combinado de aneuploidías en primer trimestre en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SSB y compararlo con una cohorte de gestantes sanas.

MATERIAL

4. MATERIAL

En total 55 pacientes fueron reclutadas para el estudio de “Resultados Obstétricos y perinatales” y de “Cribado de cromosomopatías”. En 9 casos las pacientes presentaron afectación fetal cardíaca y 4 de ellas fueron incluidas en el estudio del “Efecto de la triple terapia”. Sus características específicas se muestran más adelante.

4.1. Edad materna.

La edad materna media de nuestras pacientes fue $35,42 \pm 4,23$ años. La mayoría de las pacientes se encontraban en el rango de edad entre 31-35 años (42%) y de 36-40 años (34%).

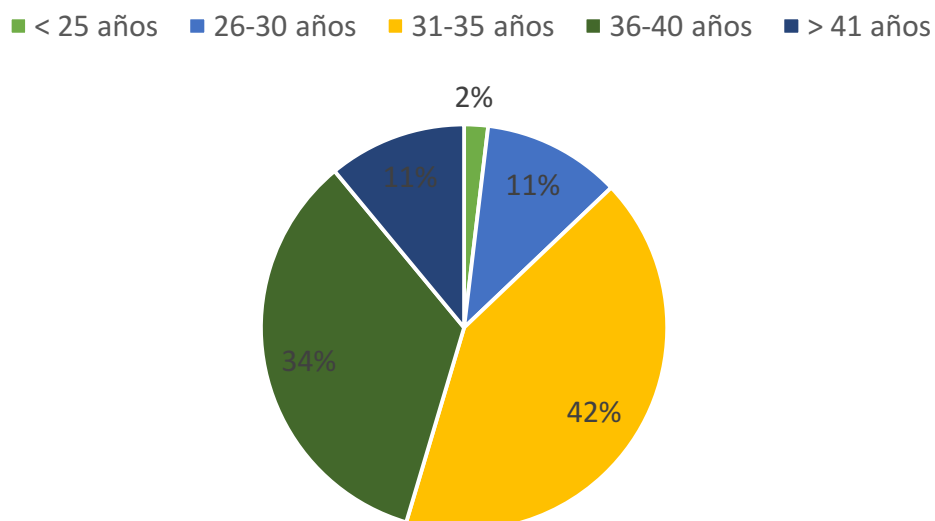


Figura 18. Distribución edad pacientes

4.2. Peso, talla e índice de masa corporal materno

Las pacientes presentaban un peso medio $59,90 \pm 9,26\text{kgs}$. La mayoría presentaba un peso entre 55-65kg (46,8%).

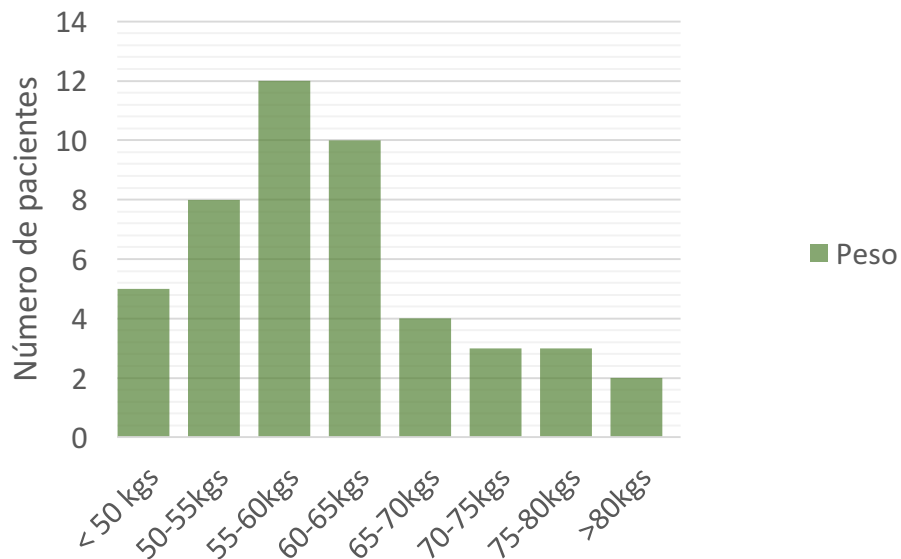


Figura 19. Distribución de peso de las pacientes

La talla media de las gestantes fue de $1,63 \pm 0,06\text{m}$. La mayoría de las gestantes (41,6%) presentaban una altura entre 1,60-1,65m.

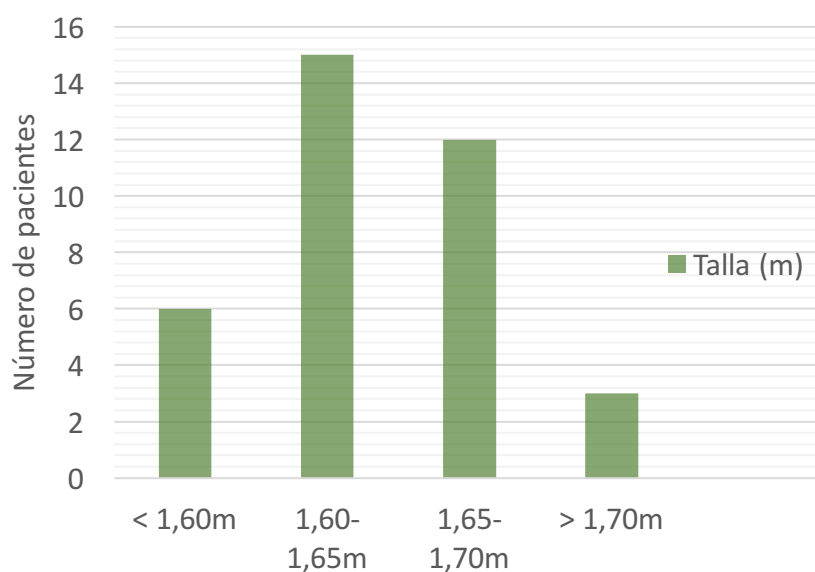


Figura 20. Distribución de talla de las pacientes

El índice de masa corporal (IMC) medio fue de $22,25 \pm 2,99$. La mayoría (77,7%) presentaban normopeso con IMC entre 20-25. Encontrando un sólo caso (1,28%) con obesidad (IMC >30).

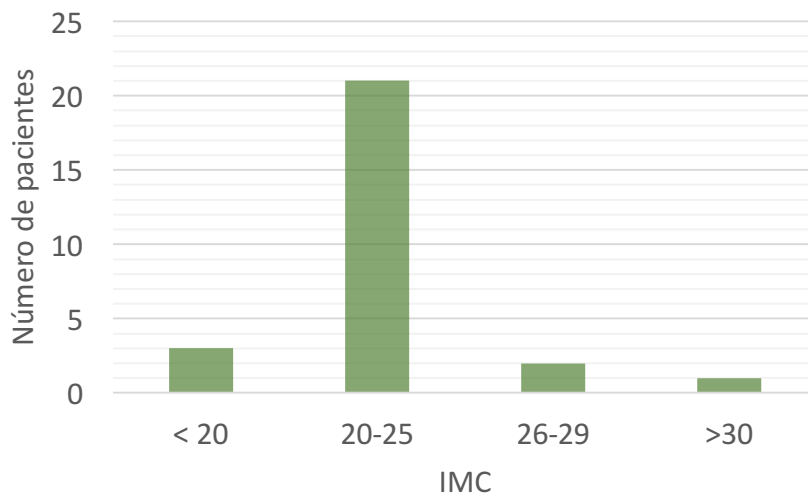


Figura 21. Distribución del IMC de las pacientes

4.3. Enfermedad materna

La mayoría de los casos fueron mujeres con diagnóstico de LES (n = 22, 40%) o SS (n = 19, 34,5%). El resto de las mujeres eran portadores asintomáticos (n = 13; 23,6%) y sólo hubo un caso de AR (n = 1; 1,8%).

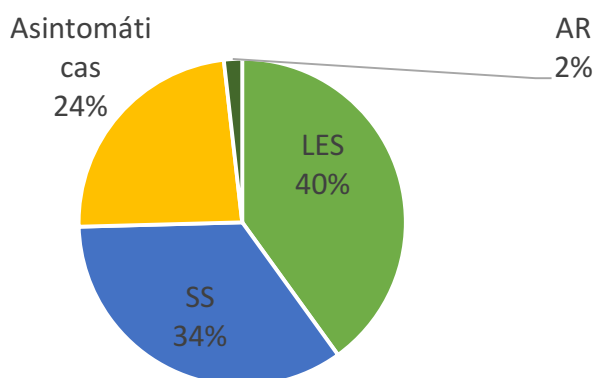


Figura 22. Distribución de pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

4.4. Perfil de anticuerpos maternos

Los datos sobre los subtipos anti Ro/SS-A estaban disponibles en 21 pacientes (38,2%). La incidencia de anticuerpos anti-Ro52 fue del 85% (17/20) de los casos disponibles y la incidencia de anticuerpos anti-Ro60 fue del 100% (21/21).

La medición de anticuerpos anti-La/SS-B estuvo disponible en 50 pacientes (90,9%) y estos anticuerpos estaban presentes en 23 de los pacientes, lo que supone un 46%. De las 20 pacientes que teníamos información de los subtipos de anti-Ro y anticuerpos anti-La/SS-B, hubo 7 casos de positividad a los 3 anticuerpos (35%). Se detectaron anticuerpos anti-RNP positivos en dos paciente (n=2/50, 4%).

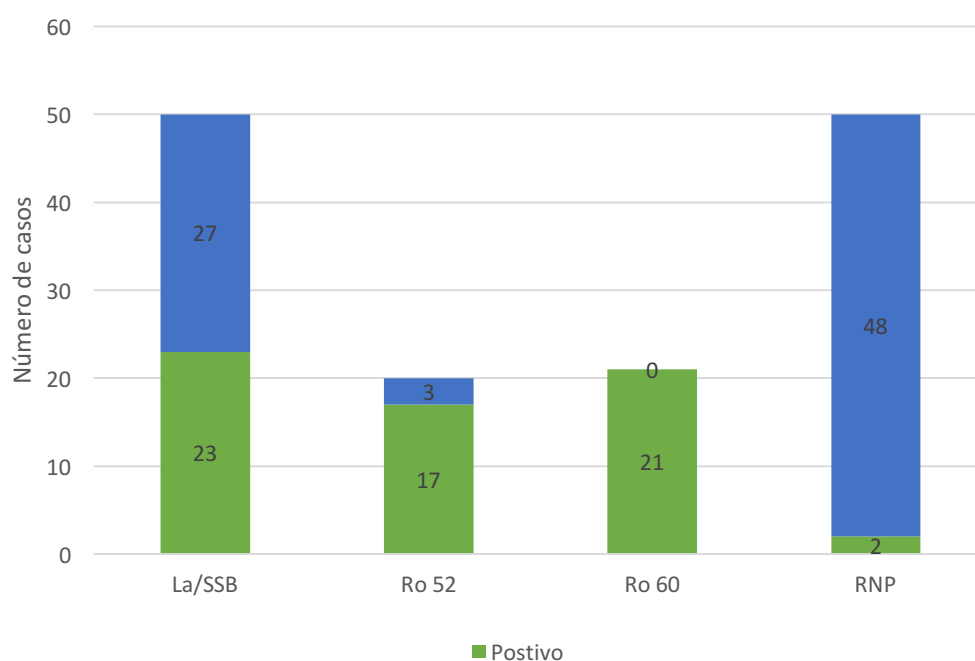


Figura 23. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos anti-La/SS-B, subtipos de Ro 52 y Ro 60 y anticuerpos anti-RNP.

En cuanto a la presencia en estas pacientes de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) los datos sobre anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti-b2GPI estuvieron disponibles en 33, 38 y 35 pacientes respectivamente, lo que supone en el

60, 69 y 63,6% del total de las pacientes. El AL fue positivo en 5 pacientes (15,2%), los aCL en 4 pacientes (10,5%) y los anti-b2GPI fueron positivo en 4 casos (11,8%).

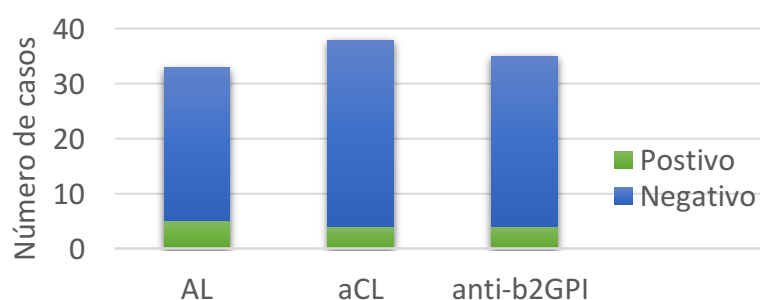


Figura 24. Ratios de positividad y negatividad de anticuerpos antifosfolípidos.

4.5. Tratamiento materno

Casi la mitad de los pacientes estaban tomando HCQ (n = 26, 47,3%), la mayoría (n = 19, 86,3%) pacientes con LES, 4 casos de SS, dos portadoras asintomáticas y el caso con AR.

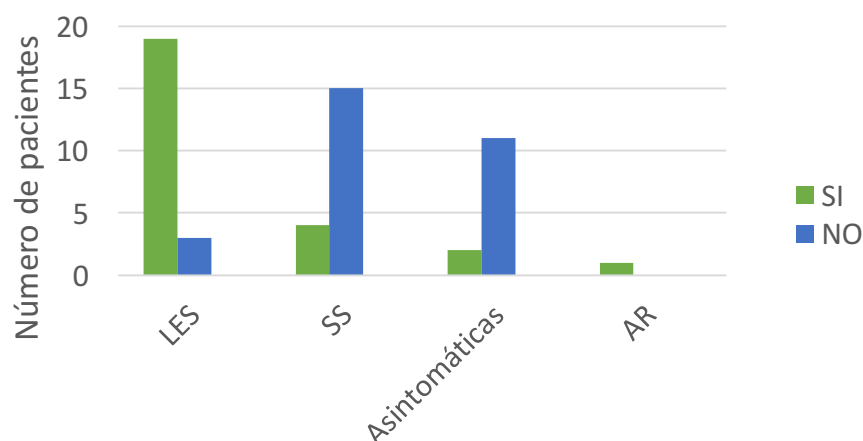


Figura 25. Usuarias de hidroxiclороquina según enfermedad materna.

Doce pacientes (21,8%) tomaban tratamiento con prednisona; iniciada ya sea antes o muy temprano en el embarazo. De estas gestantes, todas salvo una eran usuarias además de HCQ.

4.6 Antecedentes gineco-obstétricos

La mayoría de los pacientes eran nulíparas ($n = 24$, 43,6%) o habían presentado una gestación previa ($n=21$, 38,2%).

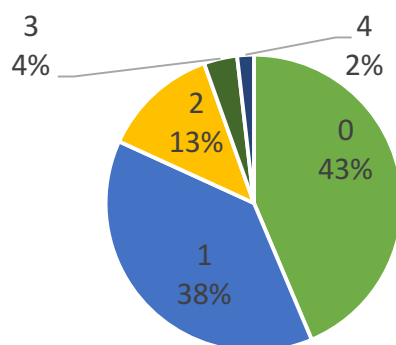


Figura 26. Número de gestaciones previas de las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

De las pacientes que habían tenido una única gestación previa ($n=21$), la mayoría ($n= 13$, 61,9%) tenían un hijo y el resto habían presentado un aborto previo ($n=8$, 38,1%). En cuanto a los abortos, la mayoría de las pacientes no presentaban este antecedente (39/55, 70,9%).

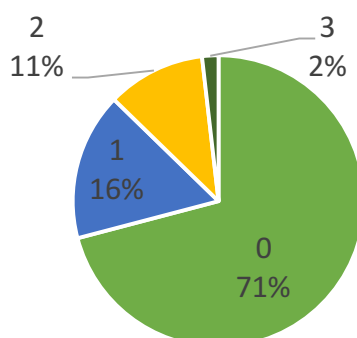


Figura 27. Número de abortos previos de las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

4.7. Antecedentes relacionados con los anticuerpos anti-Ro/SS-A

De nuestra cohorte de gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A encontramos dos casos de afectación neonatal previa, lo que supone el 3,6%. Una es un caso de BCC previo y el otro se trató de un LN previo. Si tomamos las pacientes que han tenido al menos un hijo previo (n=18), la tasa de afectación en hijo previo es del 11,1%.

4.8. Tipo de gestación

La gestación se consiguió de forma espontánea en la mayoría de las pacientes, lo que supone un 88,9% frente al 11,1% de los casos que precisó de técnicas de reproducción asistida (TRA).

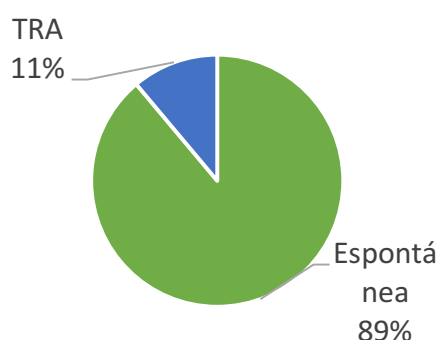


Figura 28. Tipo de gestación de pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A

4.9. Características específicas de las pacientes con bloqueo cardíaco congénito incluidas en el estudio de triple terapia.

En nuestra cohorte nos encontramos con 9 casos de afectación cardíaca fetal asociada a anticuerpo anti-Ro/SS-A de las cuales, 4 gestantes fueron incluidas para tratamiento con triple terapia.

Las características demográficas de las pacientes reclutadas para la hipótesis 3 se muestran a continuación.

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	34 años	40 años	30 años	28 años
Peso	51kg	No datos	No datos	No datos
Talla	1,66	No datos	No datos	No datos
IMC	18,5	No datos	No datos	No datos
Paridad	G0	G1P1	G1P1	G2A2
Enfermedad	Asintomática	SS	SS	Asintomática
Perfil anticuerpos	Ro52 + Ro60+ La negativo	Ro52 + Ro60+ La +	Ro52 + Ro60+ La negativo	Ro52 + Ro60+ La negativo
Tratamiento previo	-	-	-	-
Tipo gestación	Espontánea	Espontánea	Espontánea	Espontánea
Edad gestacional al diagnóstico	29 semanas	26 semanas	21 semanas	20 semanas
Tipo de BAV al diagnóstico	BAV 2º grado	BAV 3º grado	Hiperecogenicidad valvular	BAV 3º grado

Tabla 5. Características demográficas de las gestantes con afectación cardíaca fetal tratadas con triple terapia

MÉTODO

5. MÉTODO

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo observacional de cohortes.

5.2. Criterios de inclusión

Fueron elegibles aquellas mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro / SSA positivas remitidas a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz entre los años 2011 y 2016. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del centro.

Se trata de una unidad multidisciplinar de referencia en el Hospital Universitario La Paz, compuesta por obstetras especializados en Medicina Materna y médicos internistas. El equipo trabaja en estrecha colaboración con los médicos de los departamentos de Inmunología, Reumatología y Neonatología y asiste a todos los casos de enfermedades autoinmunes dentro del área de salud.

Como criterios de inclusión se incluyeron los siguientes:

- a. Edad superior a 16 años
- b. Firma del consentimiento informado
- c. Embarazo único

5.3. Criterios de exclusión

Como criterios de inclusión se incluyeron los siguientes:

- a. Revocación del consentimiento informado
- b. Falta de disposición al seguimiento y parto en Hospital Universitario La Paz
- c. Embarazo múltiple incluyendo gemelo evanescente

5.4. Recogida de datos. Variables clínicas, ecográficas y de laboratorio

5.4.1. Variables clínicas

Los datos sobre el seguimiento del embarazo y los resultados se registraron prospectivamente a partir de bases de datos electrónicas. Se registraron las características demográficas de los pacientes, incluyendo la edad materna, talla, peso e IMC, el número de abortos espontáneos e hijos previos, es decir, la historia obstétrica previa.

Se estudiaron también las variables relacionadas con la enfermedad de la paciente, fármacos empleados. Las pacientes con SS se clasificaron de acuerdo con los criterios de consenso americano-europeo de 2002 y los pacientes con LES cumplieron los criterios de la American Rheumatism Association. En el caso de la AR, debían cumplir criterios de la American Rheumatism Association 1987 para la clasificación de AR.

Las variables relacionadas con la aparición de complicaciones las dividimos entre:

1. Complicaciones asociadas a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A:

- a. Aparición de afectación cardíaca fetal (BAV 1º, 2º, 3º o completo, así como otras complicaciones como FEE, hidrops, enfermedad valvular): semanas al diagnóstico, tratamiento empleado, evolución de la afectación.

En los casos de afectación cardíaca que realizaron el tratamiento con la triple terapia, el protocolo incluía:

- Dexametasona diaria (4 mg/día)
- Ciclos de plasmaféresis realizándose tres veces cada 48 horas. Se utilizó albúmina al 5% como fluido de reemplazo.
- Dos infusiones de Igiv (1 g/kg) en dos días separados tras el 3º episodio de plasmaféresis.

El ciclo completo tiene una duración de una semana y se administró cada 3-4 semanas.

- b. Aparición de LN

2. Complicaciones obstétricas que se definieron:

- a. Parto pretérmino: <37 semanas de gestación
- b. Fetus pequeños para la edad gestacional (FPEG): peso fetal estimado (PFE) entre el percentil 10 y 3 para la edad gestacional con estudio Doppler normal.
- c. Crecimiento intrauterino restringido (CIR): PFE por debajo del percentil 3 para la edad gestacional o entre el percentil 3 y 10 con alguna alteración Doppler (Índice de pulsatilidad (IP) medio de uterinas >p95, IP en arteria umbilical (AU) >p95, IP

en arteria cerebral media (ACM) $< p5$ o cociente cerebro placentario (CCP) < 1).

- d. Preeclampsia: Hipertensión arterial (HTA) $> 140/90$ después de la semana 20 de gestación y proteinuria ($> 300\text{mg}/24\text{h}$).

Se estudiaron también las variables relacionadas con el parto: tipo de finalización de la gestación, edad gestacional al parto, el modo de parto, el peso al nacer y el sexo del recién nacido, la puntuación de Apgar y el pH de la arteria umbilical. La acidosis se definió como pH arterial en sangre de cordón menor que 7,15.

5.4.2. Variables ecográficas

Los datos ecográficos se registraron en la base de datos ASTRAIA (ASTRAIA software gmbh, Munich, Alemania) y se realizaron con un ecógrafo Voluson E6 (General Electrics) con transductores de 2,5-3,5Mhz. Las variables estudiadas dirigieron frente a dos ámbitos:

1. Cálculo de peso fetal estimado en tercer trimestre de la gestación utilizando la fórmula de Hadlock¹⁵². Se utilizó tanto los números en crudo como en percentiles. Se realizó estudio Doppler de los índices de pulsatilidad (IP) de las arterias umbilical (AU) y cerebral media (ACM) fueron registrándose como números crudos. Se calculó además el cociente cerebro placentario (CCP) (IP ACM/IP AU).
2. Ecocardiograma fetal: incluyó estudio con modo M, Doppler color y pulsado. Se realizó desde la semana 16-18 de gestación de forma

semanal hasta la semana 26 y cada dos semanas hasta la semana 32-34.

- a. Estudio cardíaco básico que incluye la evaluación del situs cardíaco, observación del corte de cuatro cámaras, salida de las grandes arterias (aorta y pulmonar) y su correcta alineación junto con la tráquea en el corte de 3 vasos-tráquea. Valoración funcional subjetiva de la contractilidad con secuencia normal aurículas y ventrículos.
- b. Estudio avanzado de la frecuencia cardíaca fetal (auricular y ventricular), ciclo cardíaco e intervalo PR. La medición de éste se realiza en plano apical de cuatro cámaras con midiendo el intervalo entre el inicio de la onda A (contracción auricular) y el inicio de la sístole. Con Doppler pulsado se consideró normal <130msg.

5.4.3. Variables de laboratorio

Se determinaron los siguientes anticuerpos: anticuerpos anti-Ro / SSA (el perfil inmunológico del suero incluía: los niveles del primer trimestre de los dos subtipos anti-Ro / SSA diferentes (anti-Ro52 y anti-Ro60)), anti-La / SSB, anti-RNP y presencia y tipo de AAF (aCL IgG e IgM, anti-b2 glicoproteína I IgG e IgM, AL).

Se detectaron anticuerpos frente al antígeno Ro/SS-A mediante IFI en células HEp-2, se seleccionaron muestras de suero de los pacientes a diluciones que iban desde 1:80 hasta 1: 5120 de acuerdo con el protocolo estándar, con el uso de células comerciales HEp-2 (Euroimmun, Lübeck). Se identificaron Ro/SS-A anti-

60kDa, Ro/SS-A anti-52kDa y anti-La/SS-B mediante un inmunoblot comercial cualitativo (Inno-Lia ANA Update, Innogenetics NV, Gante, Bélgica).

Se determinaron los niveles de anticuerpos en nuestro laboratorio mediante inmunoensayo de fluorescencia-enzima cuantitativa, usando Ro humano de 60 kDa humano recombinante Ro (EliA Ro60) de 52 kDa (EliA Ro 52), (Thermo Fisher-Phadia GmbH, Friburgo, Alemania). El punto de corte para una prueba positiva fue de 10 U / ml. Se ensayaron muestras de suero de los pacientes con los títulos > 240 a las diluciones de 1: 1, 1:10 y 1:50 con el diluyente de la muestra EliA.

En el caso de las pacientes sometidas al tratamiento con la triple terapia, se realizaron cuantificaciones de anticuerpos anti-Ro/SS-A al inicio y al final de cada ciclo.

La determinación de las anticardiolipinas se realiza mediante ELISA (INOVA) y la anti-b2 glicoproteína I mediante ELiA (ELISA de Thermo Fisher-Phadia GmbH, Friburgo, Alemania). El anticoagulante lúpico no se puede medir directamente y tampoco se dispone de una prueba estandarizada para detectarlo. Se emplea dos pruebas para confirmar o descartar la presencia del autoanticuerpo: la más sensible es la prueba de Russell diluida (DRVVT) y la prueba del TT-P sensible a AL (TTP-LA) que emplean reactivos con poca cantidad de fosfolípidos. Posteriormente a esto, se realizan otras pruebas para confirmar o descartar la presencia del AL y que incluyen:

- Una prueba en la que se mezclan a partes iguales el suero de la paciente y plasma normal. Sobre esta mezcla se realiza un TTP o un DRVVT.
- Una prueba de corrección en la que se le añade a la muestra un exceso de fosfolípidos y posteriormente se realiza un TTP o DRVVT.

5.5. Cribado combinado de aneuploidías.

El cálculo de riesgo cromosomopatías se realizó utilizando el algoritmo combinado aportado por la Fetal Medicine Foundation (FMF), Londres, Reino Unido (www.fetalmedicine.com). Los estudios se realizaron con ecógrafo de alta gama, Voluson E6 (General Electrics). Para ello precisa la valoración de:

- Datos maternos: edad materna
- Datos de laboratorio: medición de niveles de β -hCG y PAPP-A en suero materno. Las concentraciones de parámetros bioquímicos se introdujeron en el software de la base de datos Prisca y se convierten automáticamente MoM ajustados según edad gestacional de la medición. Los datos se incorporan al Prisca Software con corrección de estos marcadores bioquímicos en función el tabaquismo materno, diagnóstico previa de diabetes, el modo de concepción, el peso y el origen étnico.
- Datos ecográficos: la evaluación se realiza entre la semana 11-13.6 de gestación y se toman dos medidas:
 - Longitud cráneo-nalga (LCN): debe estar entre 45-84mm para poder determinar el cálculo de riesgo.
 - Translucencia nuchal (TN): Para el valor de TN la medición debe realizarse en el plano sagital y con la cabeza fetal en posición neutra. Se debe ampliar la imagen hasta que el feto ocupe toda la pantalla y la medición debe ser del espesor máximo del espacio oscuro entre el tejido blando que cubre la columna cervical y la piel. Los calipers han de colocarse sobre las líneas del espesor de la TN.



Figura 29. Medición translucencia nuchal

Un resultado superior a 1/100 se consideró de alto riesgo de cromosomopatía, menos de 1/1000 de bajo riesgo y entre 1/100 y 1/1000 se catalogó de riesgo intermedio, añadiéndose en este grupo de pacientes el examen de marcadores secundarios de aneuploidías (presencia de hueso nasal, la presencia de regurgitación tricuspídea y el estudio doppler en el ducto venoso valorando la presencia de "onda a" positiva). Las pruebas invasivas fueron recomendadas para un diagnóstico definitivo cuando el índice de riesgo combinado era superior a 1/100 o en pacientes con riesgo intermedio y al menos un marcador secundario patológico de aneuploidía.

Los datos de nuestras pacientes se comparan con una cohorte de 12971 gestantes sin anticuerpos anti-Ro/SS-A procedente de nuestra población.

5.6. Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS versión 20 para software de Windows (SPSS Inc Chicago IL, EE.UU.). La distribución de variables se verificó mediante histogramas y la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables numéricas continuas se

mostraron como medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico según sus distribuciones. Las variables cualitativas se mostraron como números y proporciones. Las comparaciones entre las proporciones se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher si los números observados fueron menores de 5. Las comparaciones entre los grupos de variables continuas se realizaron utilizando el ANOVA o la prueba t de Student para grupos independientes de acuerdo al número de grupos Comparado (dos o más). En los casos de ANOVA, la prueba de Bonferroni se utilizó como prueba post hoc. Se utilizaron además modelos mixtos lineales. El nivel de significación previamente establecido es del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Afectación cardíaca fetal

6.1.1. Características general de la afectación cardíaca fetal (número, tipos, edad gestacional al diagnóstico, enfermedad de las gestantes, tratamiento recibido)

Encontramos 9 gestaciones en nuestra cohorte de gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A que presentaron afectación cardíaca fetal (16,3%). Se incluyeron 4 casos de BAV de 2º grado (44,4%), 4 casos de BAV de 3º grado o completo (44,4%) y un de hiperecogenicidad intensa y difusa en válvulas atrioventriculares sin bloqueo cardíaco (11,2%).

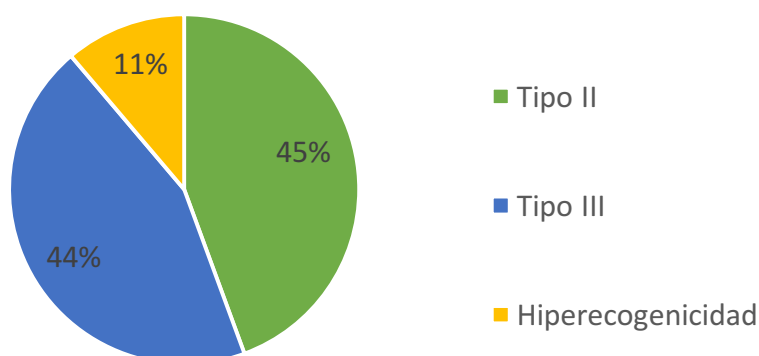


Figura 30. Tipos de bloqueo cardíaco congénito en nuestra cohorte

La edad gestacional al momento del diagnóstico de estas gestaciones fue de $22,22 \pm 3,15$ semanas. El diagnóstico más precoz lo tuvimos en la semana 20 de gestación y el más tardío en semana 29.

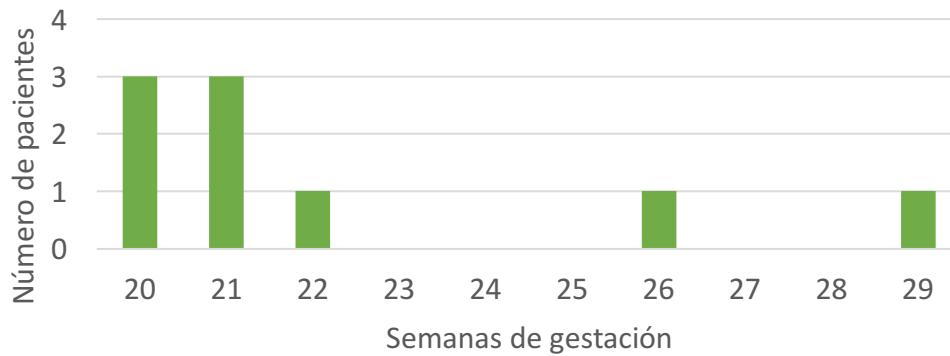


Figura 31. Semanas de gestación al diagnóstico de la afectación cardíaca en nuestra cohorte

Cuatro de ellos fueron casos desarrollados en pacientes con SS, 4 en portadoras asintomáticas y un caso en una pacientes con LES.

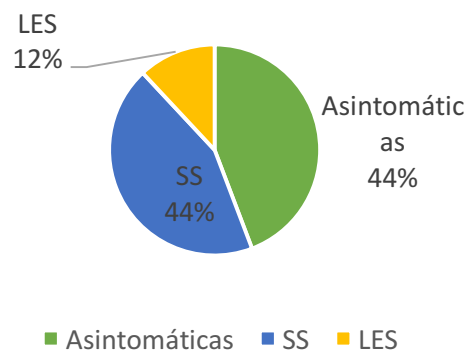


Figura 32. Enfermedad materna asociada al desarrollo de afectación cardíaca fetal en nuestra cohorte

Todos estos casos recibieron tratamiento con dexametasona siendo en tres de ellas el único tratamiento pautado (33,3%). En dos de ellos se añadieron inmunoglobulinas intravenosas (22,3%) y en cuatro de ellas (44,4%) se inició tratamiento con triple terapia (plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas y dexametasona).

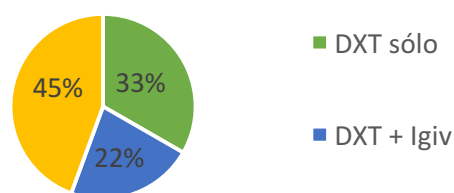


Figura 33. Tratamiento recibido en nuestra cohorte con afectación cardíaca fetal

6.1.2. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con el tratamiento materno previo y la enfermedad materna.

En cuanto a la relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y el tratamiento recibido previamente por la gestante encontramos los siguientes hallazgos:

1. Hidroxicloroquina: Hubo dos pérdidas de seguimiento en relación al desarrollo de afectación cardíaca teniendo por tanto 24 pacientes en tratamiento con HCQ. De esas 24 gestantes, sólo una desarrolló afectación cardíaca fetal (4,2%) en comparación con el resto de los 8 casos de afectación cardíaca que ocurrieron en gestantes que no recibían este medicamento (8/29, 27,6%) estando esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,03$).

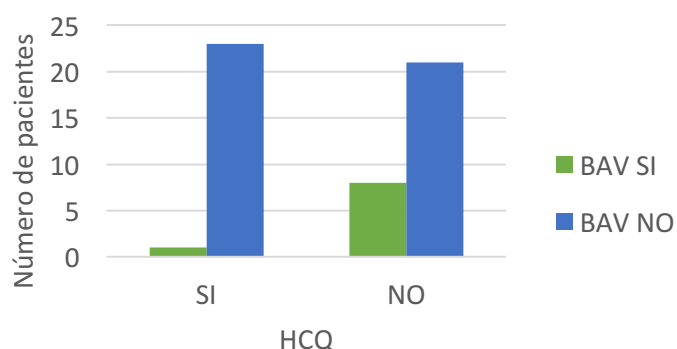


Figura 34. Tratamiento previo con hidroxicloroquina y pacientes que desarrollaron afectación cardíaca fetal

2. Prednisona: hubo dos pérdidas de seguimiento en relación al desarrollo de afectación cardíaca teniendo por tanto 11 pacientes en tratamiento con prednisona y 42 sin ella. De esas 11 gestantes, sólo una desarrolló afectación cardíaca fetal (9,1%) en comparación con el resto de los 8 casos de afectación cardíaca que ocurrieron en gestantes que no recibían este medicamento (8/42, 19%) no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,66$).

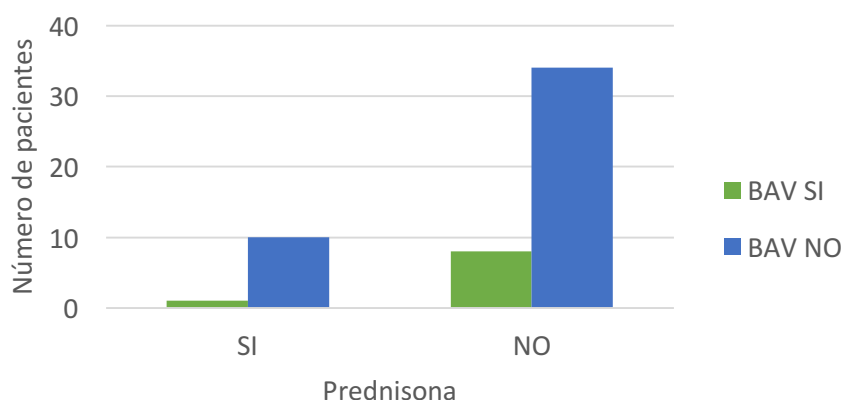


Figura 35. Tratamiento previo con prednisona y pacientes que desarrollaron afectación cardíaca fetal

En cuanto a la relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y la enfermedad de gestante no encontramos diferencias significativas (0,99) en cuanto al mayor o menor riesgo de aparición de afectación cardíaca según la enfermedad de la gestante. En este caso volvemos a no contar con las dos pérdidas de seguimiento de gestantes en cuanto al conocimiento del desarrollo o no de afectación cardíaca fetal.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
Enfermedad materna	SS	15 (78,9%)	4 (21,1%)	19
	LES	19 (95%)	1 (5%)	20

	Asintomáticas	9 (62,9%)	4 (30,8%)	13
	AR	1 (100%)	0 (0%)	53

Tabla 6. Afectación cardíaca fetal según enfermedad materna de nuestra cohorte.

6.1.3. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con la presencia de anticuerpos maternos.

Estudiamos la posible relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y la positividad a los subtipos de anti-Ro, así como presencia de anti-La/SS-B y anti-RNP, teniendo en cuenta que las dos pérdidas de seguimiento de aparición de afectación cardíaca teníamos información de subtipos de anticuerpos anti-Ro/SSA y que en dos casos de afectación cardíaca, no los teníamos, estos son los resultados:

6.1.3.1. Subtipos anti-Ro/SS-A

Tenemos dos casos de afectación cardíaca fetal en el que no hay información acerca de los subtipos de anti-Ro/SS-A. Estudiaremos estos 7 casos:

1. Anti-Ro/SS-A tipo 52: tenemos 18 casos con información sobre el subtipo de anti-Ro 52 y aparición de afectación cardíaca fetal, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de Ro52 y aparición de afectación cardíaca fetal ($p=0,24$).
2. Anti-Ro/SS-A tipo 60: de los 19 casos, los 7 casos de afectación cardíaca fetal tenían este subtipo de anticuerpo por lo que no se pudo calcular la significación estadística para valorar dicha relación.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
Anti-Ro 52	Negativo	3 (100%)	0 (0%)	3
	Positivo	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15
Anti-Ro 60	Negativo	-	-	-
	Positivo	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19

Tabla 7. Presencia de subtipos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

6.1.3.2. Anti-La/SS-B

Tenemos información sobre la presencia de anticuerpos anti-La en los 9 casos de afectación cardíaca fetal. En este caso tampoco se encontró diferencias significativas ($p=0,99$) en cuanto a la presencia o no de estos anticuerpos para desarrollar la afectación cardíaca fetal.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
Anti-La	Negativo	21 (80,8%)	5 (19,2%)	26
	Positivo	18 (81,8%)	4 (18,2%)	22

Tabla 8. Presencia de anticuerpos anti-La/SS-B y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

6.1.3.3. Anti-RNP

Tenemos dos casos de afectación cardíaca fetal en el que no hay información acerca de los anticuerpos anti-RNP. Al estudiar estos 7 casos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de dichos anticuerpos y aparición de afectación cardíaca fetal ($p=0,99$).

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
Anti-RNP	Negativo	39 (84,8%)	7 (15,2%)	46
	Positivo	2 (100%)	0 (0%)	2

Tabla 9. Presencia de anticuerpos anti-RNP y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

6.1.3.4. Anticuerpos antifosfolípidos

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de ninguno de los tipos de AAF y la aparición de afectación cardíaca fetal ($p=0,99$ para AL, aCL y anti-b2GPI). Se analizaron:

1. Anticoagulante lúpico: tenemos datos de AL en 2 casos de afectación cardíaca fetal, siendo negativo en ambos casos.
2. Anticardiolipinas: tenemos datos de aCL en 4 casos de afectación cardíaca fetal, siendo negativo todos ellos.
3. Anti-b2GPI: tenemos datos de anti-b2GPI en 3 casos de afectación cardíaca siendo negativo en todos los casos.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
AL	Negativo	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27
	Positivo	5 (100%)	0 (0%)	5
aCL	Negativo	28 (87,5%)	4 (12,5%)	32
	Positivo	4 (100%)	0 (0%)	4
Anti-b2GPI	Negativo	27 (90%)	3 (10%)	30
	Positivo	4 (100%)	0 (0%)	4

Tabla 10. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

6.1.4. Afectación cardíaca fetal y la relación de su aparición con la cuantificación de anticuerpos maternos en el primer trimestre de la gestación.

Se estudió la distribución de las variables de anticuerpos cuantificados mediante el test Kolmogorov Smirnov y el estudio del histograma mostró que estas variantes se distribuían de forma no paramétrica.

6.1.4.1. Subtipos anti-Ro/SS-A

Se analizaron los datos de 12 pacientes que contábamos con la cuantificación de anti-Ro 52 y 14 casos para anti-Ro 60. Estos fueron los resultados:

1. Anti-Ro 52: la mediana se situó en 2100UI/mL estando el p25 en 580UI/mL y el p75 en 10200UI/mL.

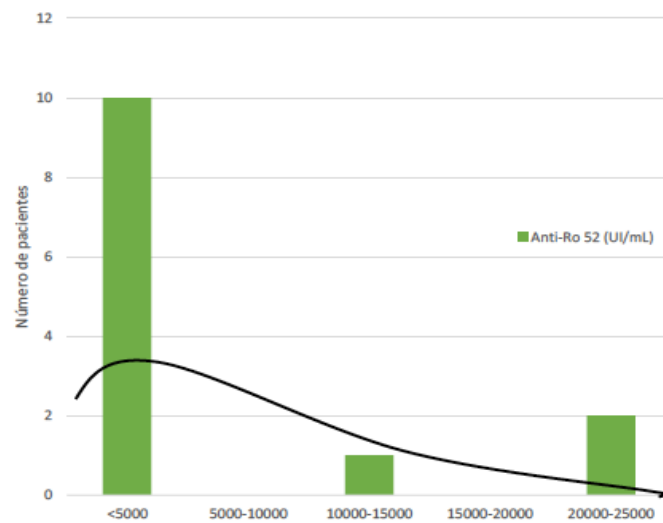


Figura 36. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

En cuanto a su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal se observó que los niveles de anticuerpos anti-Ro 52 fueron similares en ambos grupos con y sin afectación cardíaca ($p=0,75$).

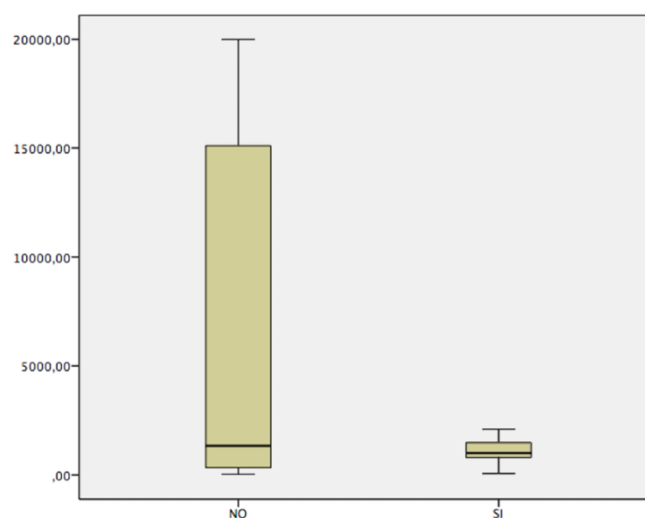


Figura 37. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 (UI/mL) en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

2. Anti-Ro 60: la mediana se situó en 7200UI/mL estando el p25 en 6400UI/mL y el p75 en 7440UI/mL.

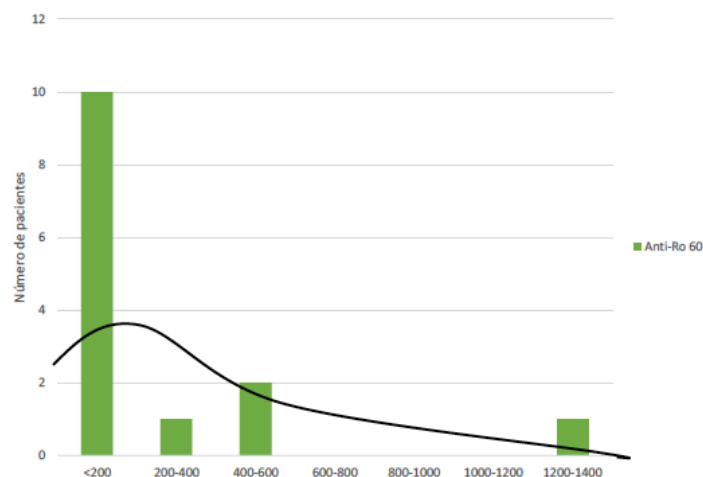


Figura 38. Niveles de anticuerpos anti-Ro 60 en pacientes portadoras de anti-Ro/SS-A

En cuanto a su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal se observó que los niveles de anti-Ro 60 fueron más elevados en aquellos casos de bloqueo si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0.14$).

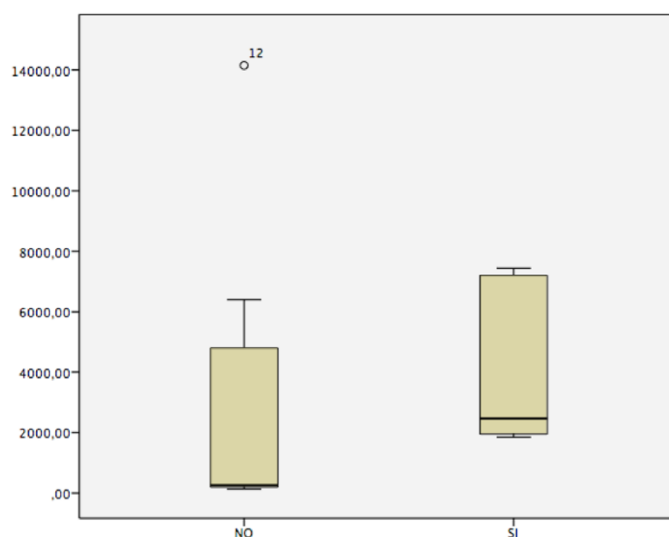


Figura 39. Niveles de anticuerpos anti-Ro 60 (UI/mL) en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

6.1.4.2. Anti-La/SSB

Se analizaron los datos de 5 pacientes que contábamos con la cuantificación de anticuerpos anti-La/SSB y estos fueron los resultados:

La mediana se situó en 162UI/mL estando el p25 en 41UI/mL y el p75 en 7200UI/mL.

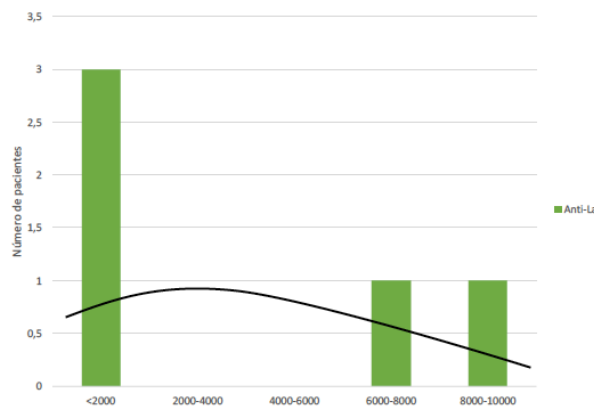


Figura 40. Niveles de anticuerpos anti-La/SS-B (UI/mL) en pacientes portadoras de anti-Ro/SS-A

En cuanto a su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal se observó que los niveles de anticuerpos anti-La fueron más elevados en aquellos casos de afectación cardíaca, diferencias que no alcanzaron la significación estadística ($p=0,99$).

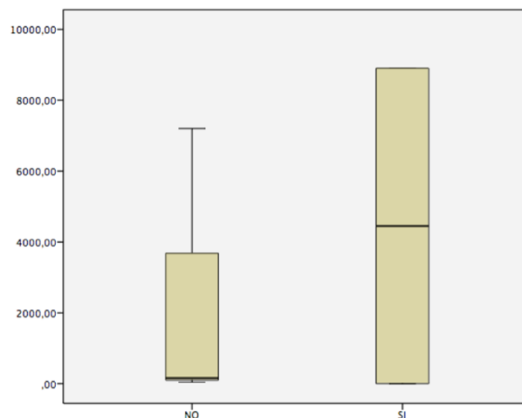


Figura 41. Niveles de anticuerpos anti-La/SS-B (UI/mL) en pacientes con o sin afectación cardíaca fetal

6.1.5. Afectación cardíaca fetal y la relación con antecedentes de hijo previo afecto o tipo de gestación actual.

Estudiamos la relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y el antecedente de hijo previo afecto, teniendo en cuenta las dos pérdidas de seguimiento.

El hecho de haber tenido un hijo previo afecto de BCC se acerca a la significación estadística ($p=0,17$) para desarrollar afectación cardíaca. De los 9 casos con afectación cardíaca, había antecedente de de BCC previo en uno caso (11,1%).

El haber tenido un hijo previo con LN no presenta significación estadística ($p=0,99$) para tener afectación cardíaca fetal en la gestación actual.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
BCC previo	NO	43 (84,3%)	8 (15,7%)	51
	SI	0(0%)	1 (100%)	1
LN previo	NO	42 (82,4%)	9 (17,6%)	32
	SI	1 (100%)	0 (0%)	4

Tabla 11. Presencia de antecedentes de hijo previo con afectación por anti-Ro/SS-A y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

En cuanto al tipo de gestación actual, si se consiguió de forma espontánea o se recurrió a TRA no se relaciona con la aparición de afectación cardíaca en la gestación ($p=0,99$). Ocurriendo la afectación cardíaca en 8 gestaciones espontáneas y en un caso con TRA.

		Afectación cardíaca fetal		Total
		NO	SI	
Tipo gestación	Espontánea	38 (82,6%)	8 (17,4%)	46
	TRA	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6

Tabla 12. Modo de gestación actual y su relación con la aparición de afectación cardíaca fetal

6.1.6. Afectación cardíaca fetal y mortalidad

En global, teniendo en cuenta los 9 casos de afectación cardíaca fetal, tuvimos una muerte fetal intraútero en semana 23 (tratada con DXT sólo) y un caso de muerte neonatal inmediata en semana 34 (tratada con triple terapia). La tasa de mortalidad intraútero fue del 11,1% (1/9) y la global añadiendo el caso del período neonatal (2/9, 22,2%). En cuanto a la necesidad de marcapasos, tan sólo dos necesitaron la colocación de marcapasos (2/7, 28,57%) y fueron los dos casos que se trataron con DXT e Igiv.

6.2. Estudio ecográfico en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

6.2.1. Ecografía 1º trimestre y cribado de aneuploidías

Se calcularon los valores medios de la PAPP-A y β -HCG, tanto en números enteros como en MoM, así como el valor de la TN, LCN y peso de las gestantes portadoras de anti-Ro/SS-A para el cálculo de riesgo de cromosomopatías.

	Media	Desviación típica
Edad	35,42 años	4,23 años
Peso	59,90 kgs	9,26kg
LCN	60,48mm	6,39mm
TN	1,33	0,38mm
PAPP-A (mg/mL)	1,99	1,70
PAPP-A (MoM)	1,02	0,67
β -HCG (mg/mL)	60,62	42,28
β -HCG (MoM)	1,15	0,79

Tabla 13. Características de los valores de edad, peso, LCN, TN, PAPP-A y β -HCG para el cálculo de riesgo de cromosomopatías.

Así, el riesgo combinado para trisomía 21 medio fue de 1/4027 (+/- 3435) y para trisomía 18 fue de 1/9204 (+/- 2606).

Al comparar estos datos con una cohorte de 12971 gestantes sin anticuerpos anti-Ro/SS-A, resultaron significativas las diferencias entre la PAPP-A en mg/mL (3,31 para controles vs 1,99 para casos, $p < 0,0001$); sin embargo para la PAPP-A en MoM así como la β -HCG (tanto en mg/mL como en MoM) no resultaron diferencias significativas ($p=0,39$, $p=0,44$, $p=0,81$ respectivamente).

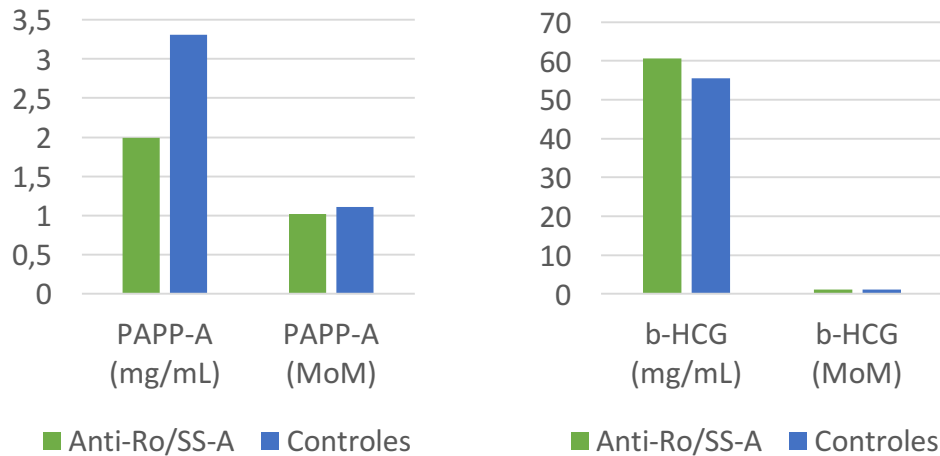


Figura 42. Variables bioquímicas para el cálculo de riesgo de cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-Ro/SS-A

Al estudiar la media de la TN y la LCN en ambos grupos existían diferencias para ésta última ($p=0,01$) que resultaron significativas, no así para la medición de la TN ($p=0,79$). Para la media de la edad materna sí existían diferencias significativas (35,42 años en portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A vs 32,24 años en no portadoras, $p<0,0001$), no así para el peso materno medio (59,90kg en portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A vs 99,46kg en no portadoras, $p=0,85$). Cuando se valoraron los riesgos medios de trisomía 21 y trisomía 18, las diferencias entre ambos grupos resultaron significativas ($p<0,0001$ para ambas variables).

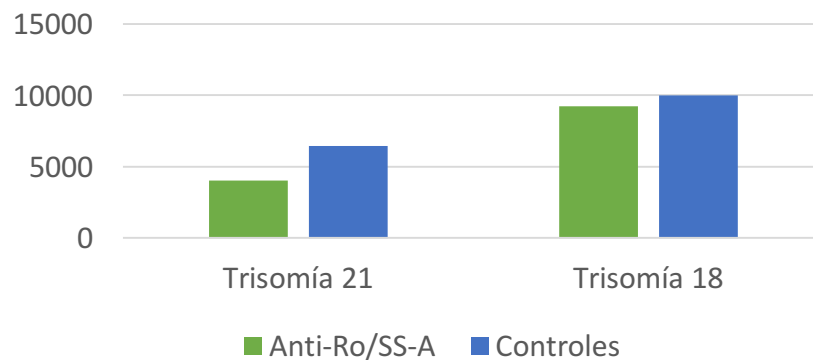


Figura 43. Cribado combinado cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-Ro/SS-A.

Al existir diferencias en el cálculo de riesgo combinado de cromosomopatías entre ambos grupos de gestantes, estudiamos si las diferencias se debían a la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SS-A o a que nuestras pacientes tenían mayor edad, ya que ni las variables bioquímicas en MoM, ni la medida de la TN resultaron diferentes de forma significativa entre ambos grupos. Observamos que las diferencias se debían fundamentalmente a la edad y no a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A.

Sin embargo, cuando nos centramos sólo en el grupo de gestantes con anticuerpos anti-La/SS-B, y comparar los datos de las variables bioquímicas con la cohorte de 12971 gestantes sin anticuerpos anti-Ro/SS-A, resultaron significativas las diferencias entre la PAPP-A en mg/mL (3,31 para controles vs 1,30 para casos, $p < 0,001$); así como para la PAPP-A en MoM (1,11 para controles vs 0,79 para casos, $p < 0,001$). Para la β -HCG (tanto en mg/mL como en MoM) las diferencias no resultaron significativas ($p = 0,25$ y $p = 0,99$ respectivamente). Así, el riesgo combinado para trisomía 21 medio fue de 1/2400 (+/- 2950) y para trisomía 18 fue de 1/3440 (+/- 789).

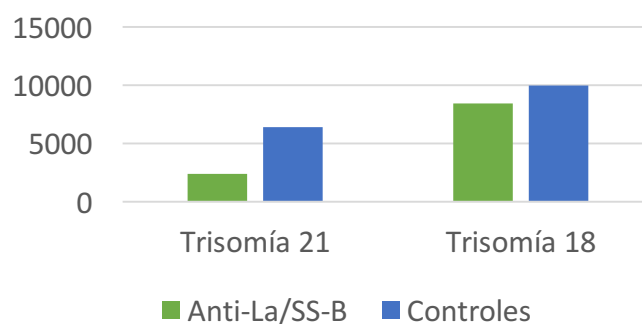


Figura 44. Cribado combinado cromosomopatías en pacientes con y sin anticuerpos anti-La/SS-B.

En este caso volvemos a estudiar si las diferencias en el cálculo de riesgo combinado de cromosomopatías entre ambos grupos de gestantes se debían a la presencia de los anticuerpos anti-La/SS-B o a que nuestras pacientes tenían

mayor edad y/o los valores de PAPP-A bajos (tanto en mg/dL como en MoM) ambas con diferencias significativas entre ambos grupos. Observamos de nuevo, que las diferencias se debían fundamentalmente a la edad y no a la presencia de anticuerpos anti-La/SS-B ni a la PAPP-A baja.

6.2.2. Ecografía 2º trimestre

De las 53 pacientes de las que tenemos datos acerca de la ecografía morfológica de 2º trimestre se diagnosticaron tres casos de anomalías fetales asociadas (5,6%). Sólo uno (1,8%) de los tres resultó una anomalía mayor, en el que se diagnosticó un caso de comunicación interventricular (CIV) membranosa tratándose los otros dos casos de arteria subclavia derecha aberrante (ARSA) y un quiste suprarrenal. Todos ellos ocurrieron en pacientes SS.

6.2.3. Ecografía 3º trimestre

La ecografía de crecimiento se realizó en torno a la 32- 34 de gestación. De forma global, el PFE medio se situó en 2249,91gr (\pm 478,86gr) con un percentil de peso medio ajustado para edad gestacional de 38,78 (\pm 26,92).

	Número de pacientes	Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo
PFE (gr)	47	2249,91	478,86	3155	765
Percentil PFE	45	38,78	26,92	92	0,2

Tabla 14. Resumen hallazgos ecográficos en tercer trimestre en gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A

Si estudiamos estas variables según la enfermedad materna vemos que las diferencias encontradas en las medias del PFE y percentil de peso no tuvieron significación estadística ($p=0,93$ y $p=0,63$ respectivamente).

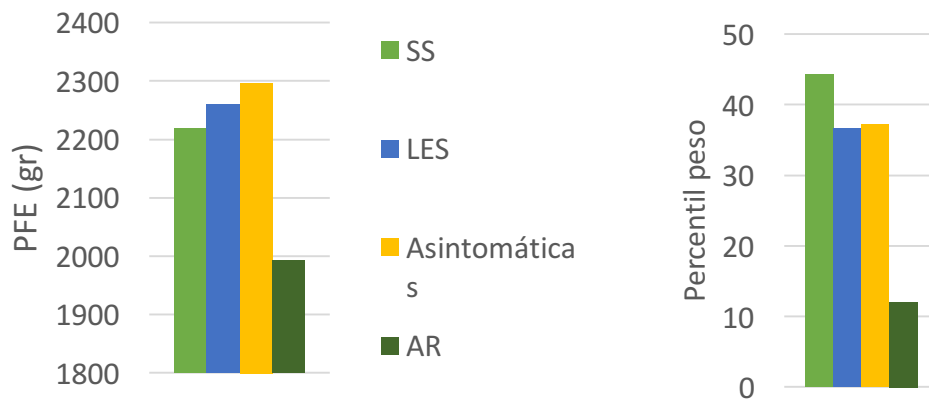


Figura 45. Peso fetal estimado y percentiles medios en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

En cuanto al estudio Doppler según enfermedad maternal se observó que el IP en AU en el percentil 50 fue del 1,02 (rango 0,96-1,57) para pacientes con SS; del 1,23 (rango 1,12-1,39) para gestantes con LES; del 1,01 (rango 0,96-1,72) para asintomáticas y del 0,92 (rango 0,84-1,00). Tanto estos valores en crudo como los valores delta tuvieron significación estadística ($p=0,02$).

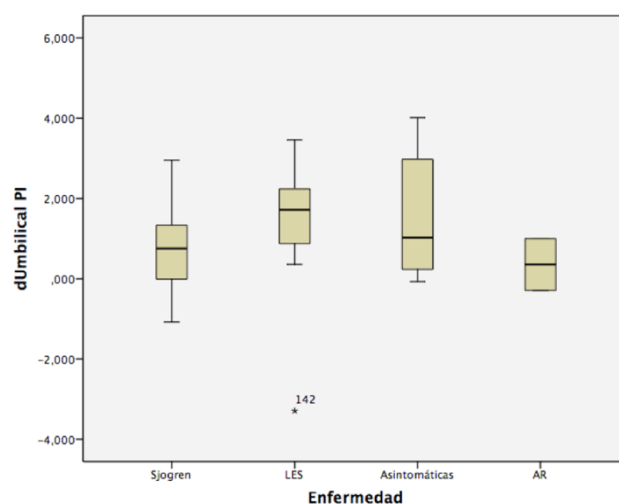


Figura 46. Valores delta del índice de pulsatilidad en arteria umbilical en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

El estudio del IP en ACM reveló un valor en el percentil 50 del 1,80 (rango 1,35-2,39) para pacientes con SS; del 1,77 (rango 1,42-2,15) para gestantes con LES y del 1,97 (rango 1,29-2,35) para asintomáticas. No tuvimos datos de la paciente con AR. Los valores del CCP del percentil 50 se situaron en 1,56 (rango 1,24-1,85) para pacientes con SS; del 1,52 (rango 1,31-1,72) para gestantes con LES; del 1,25 (rango 0,74-1,93) para asintomáticas. No se pudo calcular el CCP para la gestante con AR al no disponer de datos del IP de la ACM. Las diferencias obtenidas en el IP de ACM y CCP no fueron significativas ($p=0,82$ y $0,51$ respectivamente).

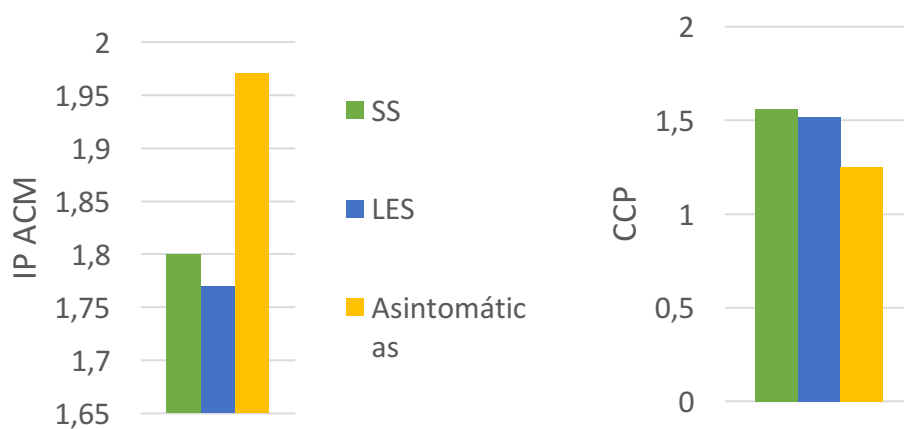


Figura 47. Percentiles 50 del índice de pulsatilidad en arteria cerebral media y cociente cerebroplacentario en ecografía de 3º trimestre en gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A según enfermedad

6.3. Resultados obstétricos y perinatales

6.3.1. Finalización de la gestación. Modo y vía del parto

De las 52 gestaciones de las que tenemos datos (hubo 3 pérdidas en este aspecto), la mitad se finalizó la gestación de forma espontánea ($n=26$, 50%) y a la otra mitad se le realizó una finalización electiva ($n=26$, 50%).

El motivo más frecuente por el que se realizó una finalización electiva de la gestación fue por la presencia de enfermedad materna, por LES y por SS, ambos en el 27% de los casos respectivamente. El siguiente motivo en frecuencia fue el CIR (n=4, 15,4%) y BAV fetal (n=3, 11,5%).

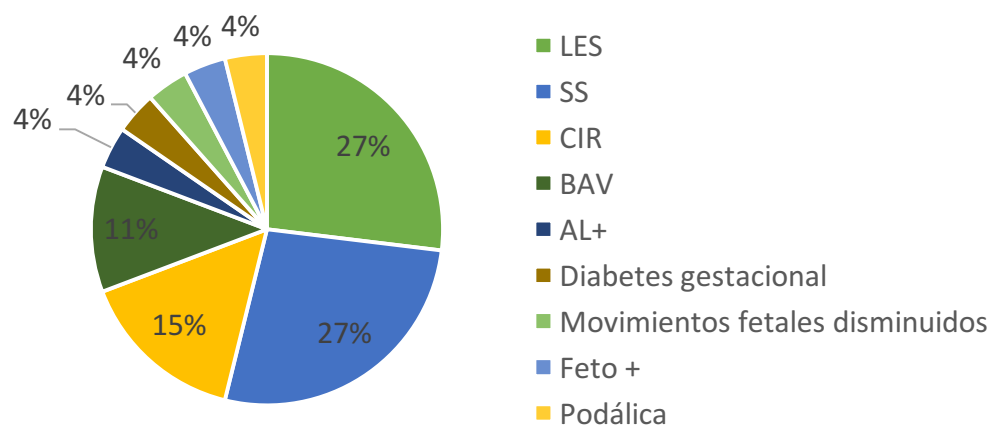


Figura 48. Motivos finalización electiva de la gestación en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

En cuanto a la vía del parto, la mayoría (n=30, 58,8%) tuvieron un parto vía vaginal y en el resto de los casos se realizó una cesárea (n=21, 41,2%). Los motivos más frecuentes de cesárea fue la afectación cardíaca fetal y el riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF), (n=5, 23,8% en ambos casos). Otros motivos fueron el fracaso de inducción (FI) o la no progresión del parto (NPP), en ambos grupos hubo 2 gestantes (9,5% en los dos casos).

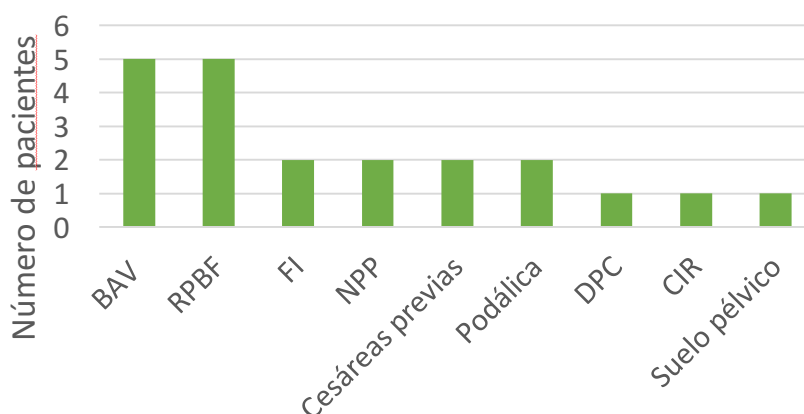


Figura 49. Motivos de cesárea en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

6.3.2. Edad gestacional al parto y prematuridad

La edad gestacional media al parto fue 37,9 semanas ($\pm 3,23$ semanas). Se observó una tasa de prematuridad global (edad gestacional al parto <37 semanas) del 17,3% ($n=9/51$).

Si nos referimos a prematuridad más grave (≤ 34 semanas) la tasa sería del 9,6% ($n=5$). Se ha retirado del análisis un caso de prematuridad por tratarse de un feto muerto intraútero en semana 23 de gestación afecto de un BCC.

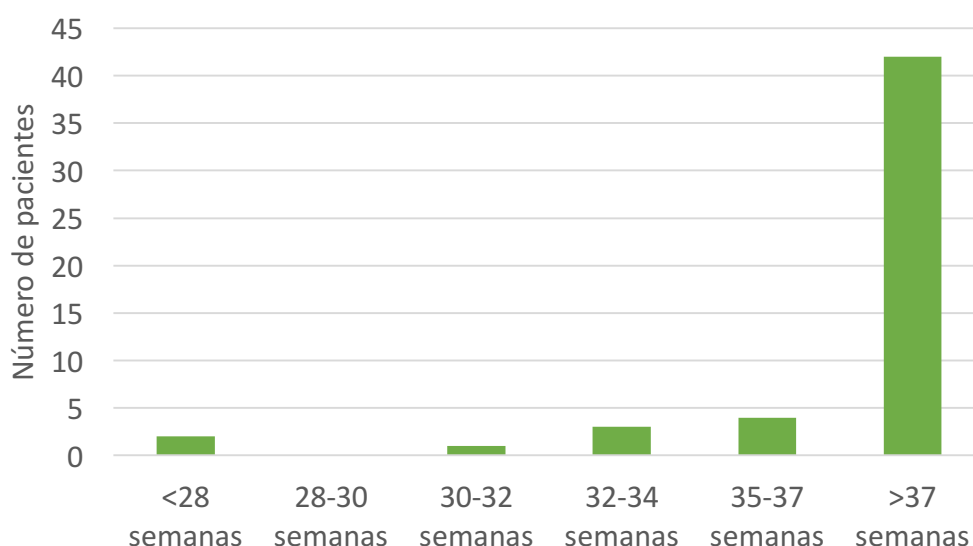


Figura 50. Distribución de la edad gestacional al parto en pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A

De los 9 prematuros (EG al parto <37 semanas), son 4 casos los que inician un parto de forma espontánea, si tenemos esto en cuenta para valorar la tasa de prematuridad espontánea, ésta es del 7,7%. El resto de los 5 casos, la prematuridad fue inducida por afectación cardíaca fetal en 3 casos y por CIR en los otros dos.

6.3.3. Resultados relacionados con el recién nacido

La mayoría de los recién nacidos fueron varones (n=30, 58,8%). El 53,2% (n=25) obtuvieron un resultado de Apgar al primer minuto de 9-10. A los 5 minutos, la puntuación de Apgar también resultó de 9-10 para la mayoría de los recién nacidos (n=39, 83%).

	Apgar al minuto	
	Número RN	Porcentaje
<5	4	8,5%
6-8	18	38,3%
9-10	24	53,2%

Tabla 15. Resultados de puntuación de Apgar al minuto en recién nacidos de madres con anti-Ro/SS-A

	Apgar a los cinco minutos	
	Número RN	Porcentaje
<5	2	4,2%
6-8	6	12,8%
9-10	39	83%

Tabla 16. Resultados de puntuación de Apgar a los cinco minutos en recién nacidos de madres con anti-Ro/SS-A

El peso medio de los RN fue de 2826,31gr ($\pm 649,87$ gr) que se corresponden con unos percentiles de peso medio de 34,8 ($\pm 26,18$). Si estudiamos estas variables según la enfermedad materna vemos que las diferencias encontradas en las medias del peso del RN y sus percentiles según la enfermedad materna no llegaron a la significación estadística ($p=0,79$ y $p=0,53$ respectivamente)

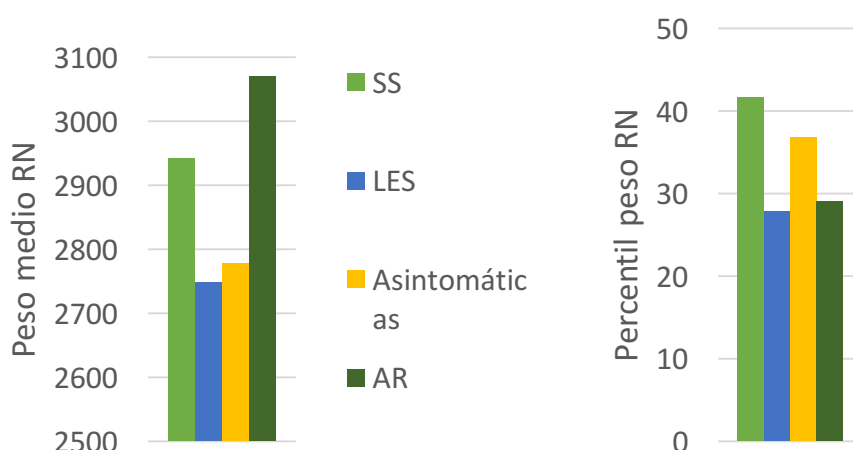


Figura 51. Peso medio al nacer y percentiles de los recién nacidos según enfermedad materna

Además, la mayoría de los pacientes con LES tienen RN con peso al nacer por debajo del p50 independientemente de la semana de gestación a la que ocurriera el parto.

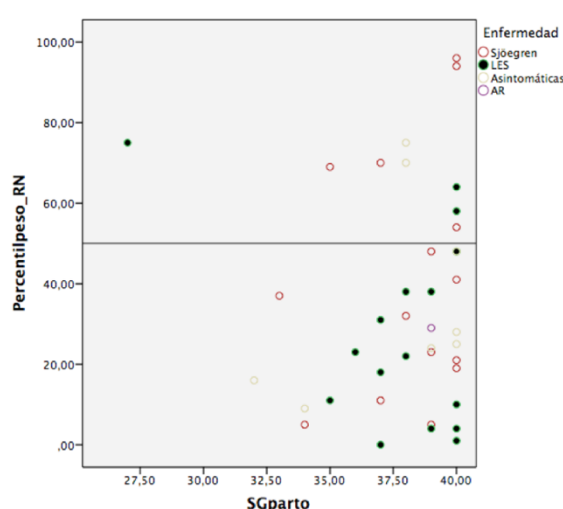


Figura 52. Distribución de percentiles de peso de los recién nacidos al nacimiento según edad gestacional al parto y enfermedad materna.

Se diagnosticaron ocho casos de FPEG (15,6%). La mayoría eran en gestantes con LES con una tasa de FPEG del 25% (5/20). Para pacientes con SS fué del 11,8% (2/17) y para asintomáticas del 7,7% (1/13). Estas diferencias no llegaron a la significación estadística ($p=0,58$).

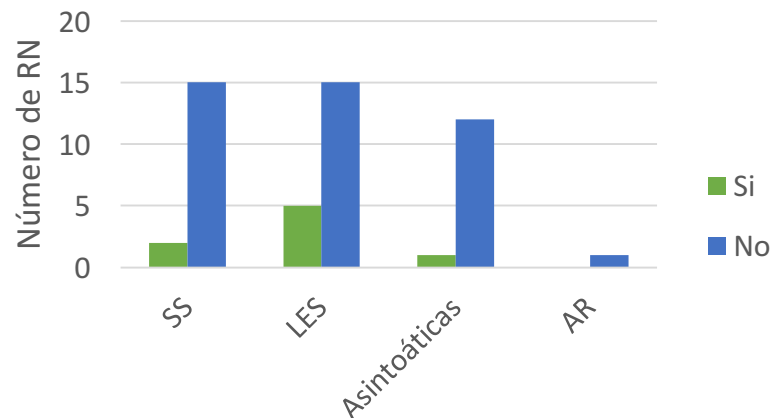


Figura 53. Distribución de recién nacidos pequeños o no pequeños para edad gestacional según enfermedad materna.

Los datos sobre el pH de la arteria umbilical estaban disponibles en 39 casos. El pH fue de $7,23 \pm 0,13$. Al estudiar estas variables según la enfermedad materna vemos que las diferencias encontradas en las medias del pH en arteria según la enfermedad materna no llegaron a la significación estadística ($p=0,74$).

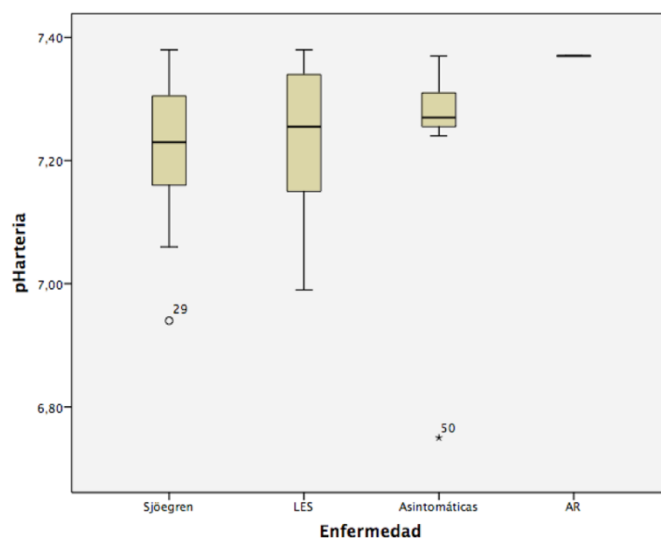


Figura 54. Distribución de pH arterial medio en sangre de cordón según enfermedad materna.

La tasa de acidosis neonatal ($\text{pH} < 7,15$) fue del 23,07% (9/39). De esos 9 casos, la mayoría eran pacientes con LES (5/9, 55,5%) entre la semana 39 y 40 de gestación siendo 4 de ellos en partos eutócicos y un solo caso de cesárea por fracaso de inducción. Otros 3 casos ocurrieron en pacientes con SS (3/9, 33,3%); dos de ellos en gestaciones a término en la semana 38 y 40 siendo el otro caso un BAV 3º grado que se finalizó la gestación por RPBF mediante cesárea por sospecha de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI). El otro caso fué el del BAV de 3º grado que finalizó la gestación de forma programada en la semana 34 pero que no se pudo reanimar al nacer y falleció. La mayoría de los casos de enfermedad cardíaca asociada tenían valores de pH normales (7/9, 77,7%). Las diferencias observadas entre las enfermedades no resultaron estadísticamente significativas ($p=0,52$).

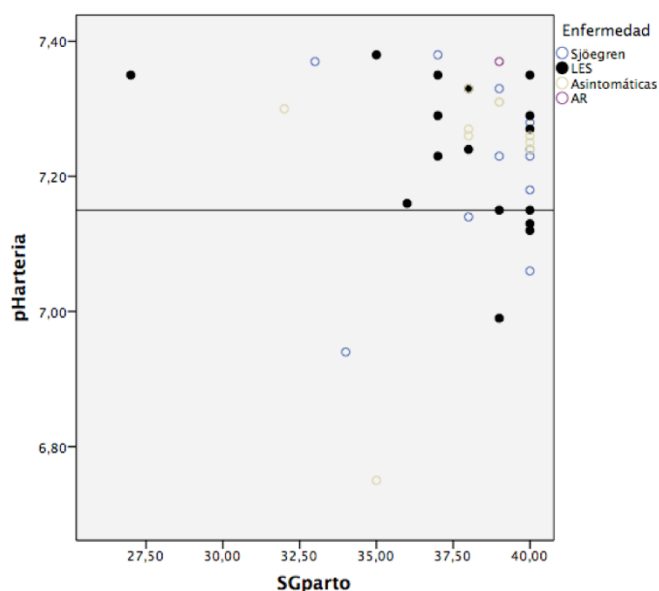


Figura 55. Distribución de pH según edad gestacional al parto y enfermedad materna

6.4. Resultados de los casos de afectación cardíaca fetal

6.4.1. Gestantes tratadas con dexametasona sólo.

En nuestra cohorte de 9 casos de afectación cardíaca fetal, 3 de ellas se trataron sólo con DXT. Se trataba de dos casos de BAV de 3º grado (diagnosticado en semana 21 y 20 respectivamente) y un BAV de 2º grado diagnosticado en semana 20. El caso de BAV 3º grado de semana 21 ya tenía un hijo previo afecto de BCC.

	EG al diagnóstico	Tipo afectación	EG al fin del tratamiento	Evolución de la afectación	Grado afectación final
Caso 1	21 semanas	BAV 3º grado	37 semanas	-	BAV 3º grado
Caso 2	20 semanas	BAV 2º grado	34 semanas	si	BAV 3º grado
Caso 3	20 semanas	BAV 3º grado	22 semanas	-	Feto + 23 semanas

Tabla 17. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con dexametasona

	EG al parto	Vía del parto	RN (sexo/peso/percentil)	Apgar/pH	Marcapasos
Caso 1	39 semanas	Cesárea	Varón 3010gr (p24)	9/10 7,31	No
Caso 2	34 semanas	Cesárea	Mujer 1730gr (p9)	7/8	¿?

Tabla 18. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas con dexametasona

6.4.2. Gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas.

En nuestra cohorte de 9 casos de afectación cardíaca fetal, 2 de ellas se trataron con DXT e inmunoglobulinas intravenosas. Se trataba de dos casos de BAV de 2º grado (diagnosticado en semana 22 y 21 respectivamente).

	EG al diagnóstico	Tipo afectación	EG al fin del tratamiento	Evolución de la afectación	Grado afectación final
Caso 1	22 semanas	BAV 2º grado	32 semanas	si	BAV 3º grado
Caso 2	21 semanas	BAV 2º grado	25 semanas	si	BAV 3º grado

Tabla. 19. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas.

	EG al parto	Vía del parto	RN (sexo/peso/percentil)	Apgar/pH	Marcapasos
Caso 1	37 semanas	Cesárea	Varón 2680gr (p31)	8/9 7,29	Si
Caso 2	33 semanas	Cesárea	Mujer 1800gr (p37)	6/9 7,37	Si

Tabla 20. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas

6.4.3. Gestantes tratadas con triple terapia

En nuestra cohorte de 9 casos de afectación cardíaca fetal, 4 de ellas se trataron con triple terapia. Se trataba de dos casos de BAV de 3º grado (diagnosticado en semana 26 y 22 respectivamente), uno de 2º grado en semana 29 de gestación y un caso de hiperecogenicidad valvular en semana 24 de gestación.

	EG al diagnóstico	Tipo afectación	EG al fin del tratamiento	Evolución de la afectación	Grado afectación final
Caso 1	29 semanas	BAV 2º grado	35 semanas	no	BAV 2º grado
Caso 2	26 semanas	BAV 3º grado	34 semanas	-	BAV 3º grado
Caso 3	24 semanas	Hiperecogenicidad valvular	36 semanas	no	Ritmo sinusal sin signos de inflamación
Caso 4	20 semanas	BAV 3º grado	32 semanas	-	Fallecido al nacer

Tabla 21. Resumen características de la afectación cardíaca de las gestantes tratadas con triple terapia.

	EG al parto	Vía del parto	RN (sexo/peso/percentil)	Apgar/pH	Marcapasos
Caso 1	38 semanas	Cesárea	Mujer 3190gr (p70)	8/9 7,33	No
Caso 2	34 semanas	Cesárea	Varón 1700gr (p5)	3/4	No

				6,94	
Caso 3	37 semanas	Parto eutócico	Mujer 2230gr (p11)	9/9	No
Caso 4	35 semanas	Cesárea	Mujer 2045gr (p22)	0/1 6,75	Fallecido al nacer

Tabla 22. Resumen características de la finalización de gestación y recién nacidos de las gestantes tratadas triple terapia

Se describe a continuación la evolución de los niveles de anticuerpos según el tratamiento pautado.

Caso 1

Se diagnostica un BAV de 2º grado con una frecuencia ventricular en torno a 90-95lpm y una frecuencia auricular de 140lpm. No se observaron anomalías cardíacas asociadas ni otras complicaciones. Se inicia tratamiento con triple terapia en semana 29, realizándose un ciclo de tratamiento a la 32 semanas.

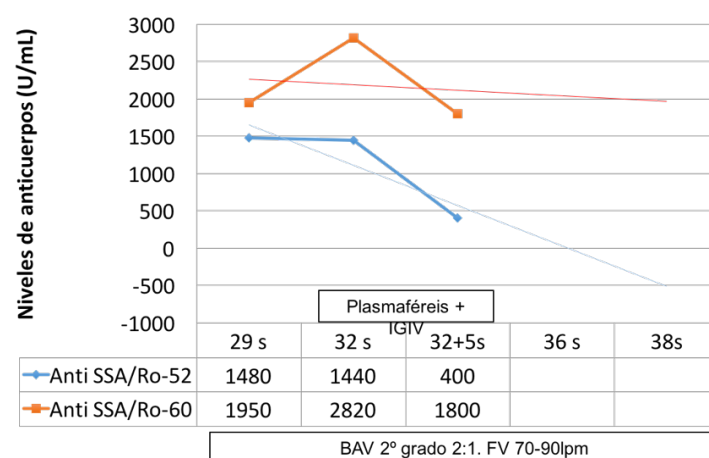


Figura 56. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 1

En este caso los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A tipo 52 disminuyeron de 1440UI/mL a 400UI/mL (reducción del 75% aproximadamente) y en menor forma los subtipos Ro 60 disminuyeron de 2820UI/mL a 1800UI/L.

Caso 2

Se diagnostica un BAV de 1º grado en semana 26 que en 4 días pasa a BAV de 3º grado con una frecuencia ventricular en torno a 70lpm y una frecuencia auricular de 140lpm. No se observaron anomalías cardíacas asociadas ni otras complicaciones. Se inicia tratamiento con triple terapia en semana 26-27, realizándose 3 ciclos de tratamiento en la 27, 30 y 33 semanas.

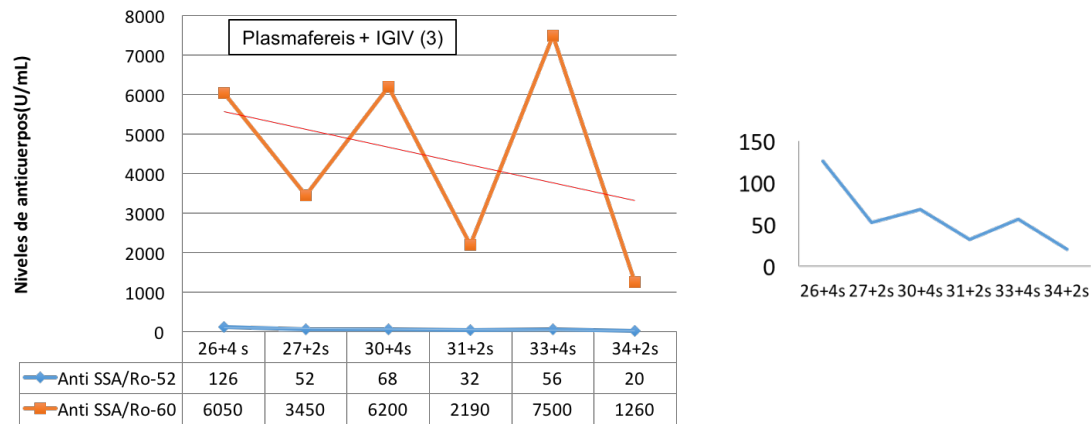


Figura 57. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 2

En este caso los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A tipo 52 disminuyeron de 126UI/mL a 20UI/mL y de igual forma los subtipos Ro 60 disminuyeron de 6050UI/mL a 1260UI/L desde el previo al tratamiento hasta el final del 3º ciclo (reducción de los niveles de anticuerpos aproximadamente en ambos tipos del 80%). En el caso del subtipo Ro 60 la bajada fue progresiva a lo largo del tratamiento sin embargo en el caso del subtipo Ro

52 previo a cada nuevo ciclo había una subida de anticuerpos que luego se conseguían bajar algo más respecto a los niveles donde quedó en el ciclo previo.

Caso 3

Se diagnostica una hiperecogenicidad valvular, cruz cardíaca y salida de la pulmonar y la aorta en semana 21 de gestación. No se observaron anomalías cardíacas asociadas ni otras complicaciones. Se inicia tratamiento con triple terapia en semana 24, realizándose 5 ciclos hasta la semana 36 el último.

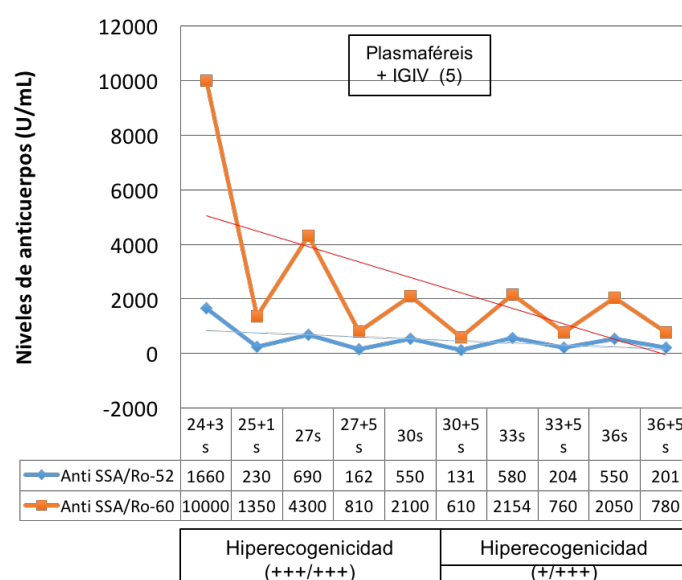


Figura 58. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 3

En este caso los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A tipo 52 disminuyeron de 1660UI/mL a 201UI/mL y de igual forma los subtipos Ro 60 disminuyeron de 10000UI/mL a 780UI/L desde el previo al tratamiento hasta el final del 5º ciclo (reducción en ambos casos en torno al 90% de los niveles de anticuerpos). En el caso del subtipo Ro 60 la bajada fue inicialmente drástica y posteriormente ya se mantuvo más estable sin conseguir bajar

más allá de las 700-800UI/mL. El subtipo Ro 52 sigue un patrón similar aunque con niveles menores de anticuerpos.

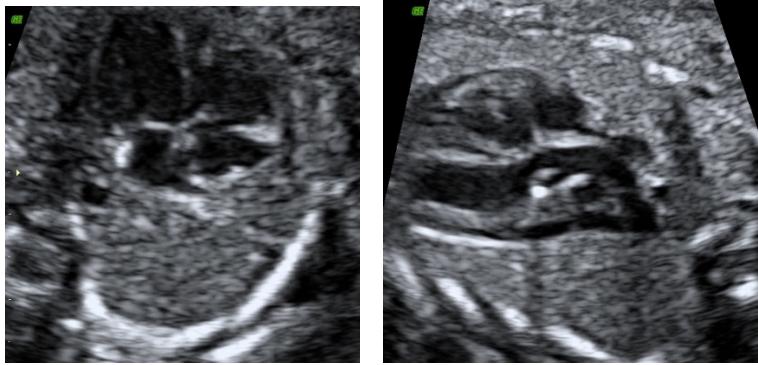


Figura 59. Hiperecogenicidad valvular y a la salida de la aorta previo al inicio del tratamiento con la triple terapia.



Figura 60. Desaparición de la hiperecogenicidad valvular tras dos ciclos de tratamiento con la triple terapia.

Caso 4

Se diagnosticó un BAV 3º grado en semana 20 de gestación con una frecuencia ventricular en torno a 40-50 lpm. No se observaron anomalías cardíacas asociadas ni otras complicaciones. Se inicia tratamiento con triple terapia en semana 20, realizándose 4 ciclos hasta la semana 32 el último.

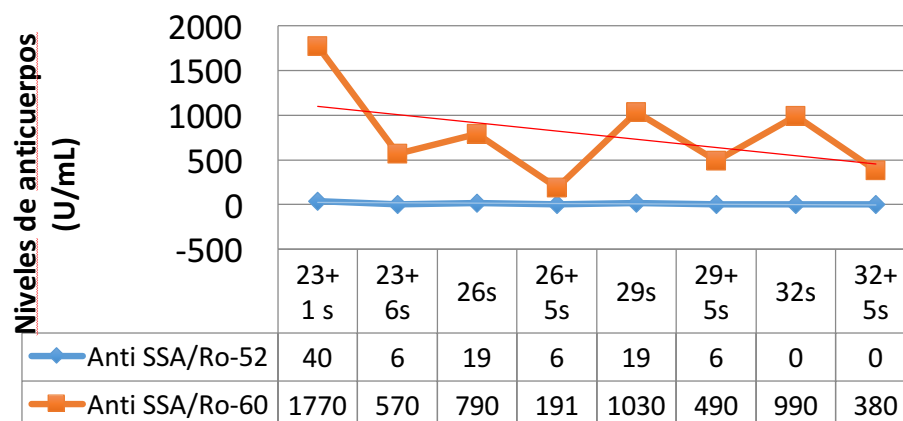


Figura 61. Niveles de anticuerpos anti-Ro 52 y 60 antes y después del tratamiento con la triple terapia en el caso 4

En este caso los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A tipo 52 disminuyeron de 40UI/mL hasta negativizarse y de igual forma los subtipos Ro 60 disminuyeron de 1770UI/mL a 380UI/L desde el previo al tratamiento hasta el final del 4º ciclo (en este subtipo de Ro 60 se consiguió una disminución de en torno al 80% de los niveles respecto el inicio del tratamiento). En el caso del subtipo Ro 60 la bajada fue inicialmente drástica y posteriormente ya se mantuvo más estable. El subtipo Ro 52 sigue un patrón similar aunque con niveles menores de anticuerpos.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Esta tesis recoge los datos de 55 gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A remitidas a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz entre los años 2011 y 2016.

Las enfermedades autoinmunes se asocian a menudo con mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales tales como preeclampsia, parto prematuro o FPEG¹⁵³. En algunos estudios, la presencia de anticuerpos anti-Ro / SS-A se ha relacionado con abortos espontáneos y pérdida del embarazo^{136,137}, pero esta asociación no ha sido probada en otros estudios más recientes^{140,142}. La principal complicación del embarazo relacionada con los anticuerpos anti-Ro / SS-A es LN y BCC¹³.

La prevalencia de afectación cardíaca fetal en nuestra cohorte se sitúa en el 16,3%, frente al 1-5% de lo publicado en la literatura^{19,27}, sin embargo es un dato que está sesgado ya que al ser centro de referencia los casos de afectación cardíaca fetal diagnosticados en otros hospitales son manejados por nuestra Unidad. Si tuviéramos en cuenta los casos de nuestro área, serían dos casos, ya que el resto se refirieron desde otros centros, siendo una prevalencia del 3,6% que es similar a lo reportado en otras series.

En cuanto al tipo de afectación cardíaca al diagnóstico, en nuestra cohorte tuvimos un porcentaje mayor de BAV de 2º grado, 45% frente al 13% descrito en otros trabajos¹⁹. En nuestro centro seguimos un protocolo estricto de ecocardiografías semanales desde la 16-18 hasta la semana 26 ya que éste es el período más vulnerable para la aparición de afectación cardíaca asociada a anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B y posteriormente cada dos semanas hasta la semana 32-34 de gestación. En otros centros las ecografías se realizan cada dos semanas¹⁵⁴ o sólo comprueban la frecuencia cardíaca

fetal¹⁵⁵. Este manejo intenso, aumenta las posibilidades de diagnóstico de forma más precoz.

Sí que tenemos datos similares a lo publicado en la literatura en cuanto a la EG al diagnóstico de afectación cardíaca. En nuestro caso el 77,7% se diagnosticó entre la semana 20-24 de gestación frente al 54% de otros trabajos^{19,57} si bien es cierto que son lo menos frecuente lo diagnosticado en 3º trimestre. No tuvimos ningún caso de diagnóstico inicial en el período neonatal, pero sí en uno de los casos que permaneció estable durante toda la gestación en BAV de 2º grado, evolucionó en las primeras horas de vida a BAV 3º grado.

En cuanto a la relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y la enfermedad materna no encontramos diferencias significativas ($p = 0,99$) en cuanto al mayor o menor riesgo de aparición de afectación cardíaca según la enfermedad de la gestante, siendo la mayoría de las pacientes con afectación cardíaca fetal asintomáticas (30,8%). Estos hallazgos son similares en nuestra población que en lo publicado previamente en el que la mayoría de los casos ocurren en gestantes asintomáticas (53%)^{19,39}.

Sin embargo, cabe destacar que la prevalencia de BCC detectada en pacientes en tratamiento con HCQ es mucho menor (1/24, 4,2%) en comparación con los pacientes que no la toman (8/29, 27,6%), diferencias que están cerca de la significación estadística ($p=0,03$) y que probablemente aumentando el número de pacientes se consiga llegar a la significación estadística. Este hallazgo se ha informado previamente en la literatura en pacientes de alto riesgo, más específicamente en aquellos con un hijo previamente afectado con BCC y que el riesgo de recurrencia aumenta al 20%^{19,27}. En este trabajo se estudia a una cohorte de gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A y que contaban con el antecedente de hijo previo afecto que tomaron HCQ o no durante todo el embarazo. La tasa de recurrencia de BCC fue del 7,5% en comparación con el 21,2% esperable en los pacientes de alto riesgo no expuestos a este fármaco¹⁰². También

encontramos diferencias entre ambos grupos (4,2% vs 27,6%), en nuestro sin distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo.

Los antimaláricos, entre ellos, la HCQ, actuar a través de la inhibición de la unión de los receptores tipo Toll⁹⁵ y en estudios in vitro, parece que desempeñan un papel en la inflamación y la fibrosis que dan como resultado al BCC^{95,96}. Se plantea por tanto como fármaco con potencial para la prevención de la afectación cardíaca en estas pacientes. Además, es un fármaco que se usa de forma segura y habitual durante la gestación para otros motivos como la prevención de los brotes es pacientes con LES⁹⁷⁻⁹⁹ y no parece asociarse a anomalías congénitas ni toxicidad retiniana en el RN a pesar de cruzar la placenta^{98,100}.

The Preventive Approach to Congenital Heart Block (PATCH) es un ensayo clínico prospectivo abierto (NCT01379573) que actualmente está reclutando pacientes para identificar la utilidad de HCQ para prevenir la recurrencia de afectación cardíaca en mujeres con hijo previo afecto⁸⁶. Este papel de la HCQ en la prevención de afectación cardíaca fetal deberá ser confirmada no sólo en pacientes de alto riesgo, sino también por la población de bajo riesgo, ya que es la mayoría de la población a la que no enfrentamos diariamente.

En cuanto a la posible relación entre la aparición de la afectación cardíaca fetal y la positividad a los subtipos de anticuerpos anti-Ro, así como presencia de anticuerpos anti-La/SS-B y anticuerpos anti-RNP encontramos que no hay diferencias en cuanto a la aparición estos anticuerpos y afectación cardíaca fetal. Es decir, que la presencia de ellos no indican taxativamente que se vaya a desarrollar un BAV. Estos hallazgos se han publicado en estudios en los que no se pudieron encontrar diferencias significativas en la prevalencia de estos anticuerpos entre afectos y sanos^{32,33}. Tampoco encontramos en nuestras pacientes relación con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos.

Al estudiar la relación entre la cuantificación de los subtipos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SSB se observó que para el subtipos de anti-Ro 52 no hubo diferencias en pacientes que desarrollaron afectación cardíaca o no; sin embargo, los niveles de anti-Ro 60 fueron más elevados en aquellos casos de afectación cardíaca si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0.14$). Encontramos los mismos resultados en la cuantificación de anticuerpos anti-La/SS-B, que fueron más elevados en aquellos casos de afectación cardíaca, diferencias que no alcanzaron la significación estadística ($p=0,99$). De estos resultados podríamos decir que la presencia a niveles altos de anti-Ro 60 y anti-La/SS-B son los que estarían más relacionados con las posibilidades de desarrollo de afectación cardíaca fetal.

En nuestra cohorte, se reproduce el hecho reportado en la literatura del aumento del riesgo para desarrollar afectación cardíaca en caso de haber tenido un hijo previo afecto de BCC^{19,27}. En nuestro caso, de los 9 casos con afectación cardíaca, había antecedente de de BCC previo en uno caso (11,1%), acercándose a la significación estadística ($p=0,17$). El haber tenido un hijo previo con LN no presenta significación estadística ($p=0,99$) para tener afectación cardíaca fetal en la gestación actual en nuestra cohorte.

La tasa de mortalidad del BCC descrita en la literatura se sabe en el 30%, siendo la de nuestra cohorte algo menor teniendo en cuenta tanto la muerte intraútero como la acontecida en el período neonatal inmediato (22,2%)²⁶. En cuanto a la necesidad de marcapasos de los RN que sobreviven, nuestros casos de afectación cardíaca presentan una tasa del 28,57%, mucho menor que lo publicado en la literatura (70%)²⁶.

Al estudiar el cribado de aneuploidias en nuestra cohorte de gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A observamos que los niveles séricos de PAPP-A estaban disminuidos respecto a la cohorte de control de forma significativa ($p<0,0001$) pero no se confirma cuando se ajustaba a MoM ($p=0,39$), que es lo que realmente se utiliza para el cálculo de riesgo de SD. Tampoco encontramos diferencias en los niveles de β -HCG, así como

en la TN ni en la LCN. Sí se encontraron diferencias significativas en la edad de las gestantes, siendo las portadoras de anti-Ro/SS-A más mayores que la cohorte sin dichos anticuerpos (35,42 vs 32,24 años $p<0,0001$). Este hecho fue el que hizo que obtuviéramos resultados de cálculo de riesgo de SD y trisomía 18 con mayor riesgo estadísticamente significativo ($p<0,0001$ para ambos) para las portadoras de anti-Ro/SS-A respecto a la cohorte sin los anticuerpos, no influyendo la presencia de dichos anticuerpos para el cribado combinado de aneuploidías.

En el subgrupo de gestantes portadoras de anticuerpos anti-La/SS-B nos encontramos que tanto los niveles séricos de PAPP-A como los MoM estaban disminuidos de forma significativa respecto a la cohorte sin anticuerpos ($p<0,0001$ para ambas variables) sin encontrar diferencias en el resto de las variables. El cribado combinado para SD y trisomía 18 también resultó de mayor riesgo de forma significativa para ambos en el subgrupo de portadoras de anti-La/SSB frente a la cohorte sin anticuerpos. Sin embargo, tampoco la presencia de los anticuerpos anti-La/SS-B influyeron ni los valores de PAPP-A bajos influyeron en el cálculo de riesgo siendo fundamentalmente debido a la mayor edad de nuestros casos.

Estos resultados de niveles séricos maternos de PAPP-A bajos en primer trimestre tendrán que confirmarse en estudios con mayor número de pacientes y comprobar si se observa repercusión en el cálculo de riesgo de SD o no. Además, si efectivamente este subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-La/SS-B tienen los niveles de PAPP-A bajos podríamos estar ante un grupo de gestantes que presentan mayor riesgo de resultado perinatal adverso (CIR, parto pretérmino, muerte fetal intraútero, preeclampsia y abortos espontáneos) de forma significativa^{172,173}. Los niveles de PAPP-A en primer trimestre se han asociado a menos invasión placentaria¹⁷⁴ siendo éstas de tamaño más pequeño^{175,176}, lo que podría reflejar un soporte subóptimo sanguíneo al feto con el consiguiente aumento de resultados perinatal adversos relacionados con la placentación deficiente¹⁷⁷.

No encontramos en la literatura ningún trabajo sobre niveles séricos de PAPP-A y β -HCG y su influencia en el cálculo de riesgo de aneuploidías en primer trimestre en pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A. Un grupo encuentra que en pacientes con LES los niveles de β -HCG están aumentados sin que influya en el cálculo final de SD¹⁷⁸ y en otro trabajo reciente de gestantes con enfermedad de Behçet no encuentran diferencias significativas en los niveles de β -hCG y PAPP-A en el primer trimestre para la detección de SD en comparación con las personas sanas¹⁷⁹.

La tasa de anomalía congénita de la población general se sitúa en torno al 6% y el 2,5% se consideran anomalías mayores¹⁸⁰. En nuestra cohorte encontramos datos similares, 5,6% anomalías congénitas en global y 1,8% de anomalía fetal mayor, por lo que en estas pacientes, la tasa de malformación congénita no difiere respecto la población general sin anticuerpos anti-Ro/SS-A.

En cuanto a la ecografía del 3º trimestre, encontramos un PFE medio global para todas las portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A de 2249,91gr (\pm 478,86gr) con un percentil de peso medio ajustado para edad gestacional de 38,78 (\pm 26,92). Si estudiamos estas variables según enfermedad materna, no se encontraron diferencias significativas. Son resultados equiparables a la población general de bajo riesgo donde el p50 del PFE entre la semana 32 y 34 se sitúa en torno a 2100gr¹⁸¹.

Al estudiar el Doppler en AU, ACM y CCP, se observó que tanto el percentile 50 tanto de los valores en crudo como los delta del IP de la AU estaban elevados de forma significativa ($p=0,02$) respecto al de las otras gestantes. No se encontraron estas diferencias en las medidas de la ACM ni del CCP.

El IP de la AU elevado se ha relacionado como un predictor de FPEG y los resultados adversos en el embarazo en la población general como la cesárea por RPBF convirtiéndose en un buen marcador para la placentación alterada y la hipoxemia

fetal¹⁸². Si este hallazgo en nuestra población de gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A (a expensas sobre todo de pacientes con LES) se confirma en estudios con mayor número de pacientes podría ser útil el conocimiento del estudio Doppler independientemente del cálculo de PFE. Esto permitirá predecir el feto en riesgo de resultados adversos, pudiéndose aumentar los controles en estos fetos para asegurar el bienestar fetal ayudando en la toma de decisiones tanto en lo que se refiere al manejo de la gestación como a la finalización de la misma o no.

La tasa de inducción del parto suele ser mayor en las mujeres positivas con anticuerpos anti-Ro/SS-A que en la población general (50% vs 23,2%)^{183,184}. En la mayoría de los casos el motivo de la inducción se debe a la presencia de enfermedad materna de base (LES o SS en el 54% de los casos) y como siguientes motivos en frecuencia encontramos en CIR (15%) y afectación cardíaca fetal (11%). Este hecho sugiere que la tasa de cesárea será también superior a la de la población, ya que la tasa de inducción al fracaso es de alrededor del 15%^{184,185}. Como se esperaba, la tasa de cesárea en nuestra cohorte es también mayor que en la población general (41,2 % Vs 25% en nuestro país y también lo mismo en nuestro hospital)¹⁸⁶. Esto no es sólo debido a la mayor tasa de inducción del trabajo de parto, que en nuestra cohorte fue del 9,5% (2/21), menor de lo esperado, sino por los casos de BAV (5/21, 23,8%). Al no contar con una prueba intraparto que asegure el bienestar fetal durante todo el proceso en los fetos con afectación cardíaca asociada a anticuerpos anti-Ro/SS-A, nuestra política era finalizar estos embarazos por cesárea, sobre todo en los casos de BCC.

La edad gestacional media al parto en nuestra cohorte fue de 37,9 semanas ($\pm 3,23$ semanas), observándose una tasa de prematuridad global del 17,3%, similar a la que se informó anteriormente en un estudio de población grande de pacientes anti-Ro/SS-A recientemente en el que la tasa de prematuridad de fetos con BCC fue del 28% pero del 10-15% en mujeres cuyos fetos presentaban RS o BAV de 1º grado¹⁴⁸. En el caso de nuestras gestantes con afectación cardíaca registramos una tasa de prematuridad mayor, llegando al 50% (4/8 retirando el caso de muerte fetal a la semana 23).

Sin embargo, de los 9 prematuros, son 4 los casos los que se inician de forma espontánea por lo que la tasa de prematuridad espontánea es del 7,7%, similar a la población española general (9,5%)¹⁸⁷ y similar al trabajo de Skog en gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A¹⁴⁸. En el resto de los casos, el parto prematuro se indujo por afectación cardíaca fetal en 3 casos y CIR en los otros dos. Por tanto, en ausencia de complicaciones asociadas a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A, fundamentalmente, el BAV o el CIR, la tasa de prematuridad en gestantes portadoras de dichos anticuerpos podemos decir que presentan una tasa de prematuridad similar a la de la población general.

En los datos referentes a los RN la mayoría fueron varones (58,8%) y obtuvieron buenas puntuaciones de Apgar tanto al minuto como a los 5 minutos, de 9-10 en el 53,2% y del 83% de los casos respectivamente. Aunque el peso medio al nacer fue normal para la edad gestacional (2826,31gr (\pm 649,87gr) que se corresponden con un percentil del 34,8 (\pm 26,18), la tasa de FPEG fue mayor que en la población general (15,6% vs 5%)¹⁸⁸. La mayoría eran gestantes con LES donde en ese grupo se registró una tasa de FPEG del 25% (5/20). Si tenemos en cuenta la carga de prematuridad que aporta estas gestantes, asciende al 62,5% (5/8). Por tanto, más que la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A la mayoría de los FPEG se asocian más al LES que a la presencia de dichos anticuerpos. Este hallazgo está de acuerdo con los datos previamente reportados^{13,139,147}.

Los resultados hallados en sangre de cordón acerca de pH en arteria tuvieron una media de $7,23 \pm 0,13$, observándose una tasa de acidosis neonatal del 23,07% (9/39) y se presentaron principalmente en pacientes con LES (5/9, 55,5%) entre la semana 39 y 40 de gestación, tratándose la mayoría de partos eutócicos (4/5, 80%). Por otro lado, la mayoría de los casos de enfermedad cardíaca asociada tenían valores de pH normales (7/9, 77,7%). Estos resultados deben ser confirmados con estudios más grandes para poder llegar a la conclusión de cuándo es el mejor momento para que estas pacientes finalicen la gestación teniendo en cuenta los beneficios aportados al RN del parto a partir de la semana 39¹⁸⁹ fundamentalmente desde el punto de vista respiratorio respecto a la mayor tasa de acidosis neonatal si nuestros resultados se confirman.

En nuestra cohorte de gestantes con anticuerpos anti-Ro/SS-A no llevamos a cabo una estrategia activa de prevención de BAV ya que según los datos publicados en la literatura no contamos con tratamiento eficaz para la prevención. En el caso de los esteroides, se realizan estudios con pocos casos, utilizando diferentes corticoides y asociándolo a otros fármacos y en pacientes con diferentes riesgos por tanto, no podemos aplicar ninguna conclusión⁷⁹⁻⁸⁵ teniendo en cuenta además los efectos secundarios materno-fetales⁸⁶. En el caso de las Igiv los dos estudios prospectivos que lo valoraron no consiguieron disminuir la prevalencia de BCC en las pacientes tratadas frente a las que no, quedando la posibilidad valorada por los mismos autores que el motivo de no conseguir disminuir la prevalencia de BCC fuera por las dosis que se usaron (en ambos trabajos la misma dosis de 400mg/kg)^{90,91}. La plasmaféresis no se ha valorado de forma aislada para la prevención del BCC por lo que no se pueden sacar conclusiones de su eficacia o no⁹²⁻⁹⁴. Es la HCQ el único fármaco a día de hoy que ha obtenido buenos resultados en la disminución de la prevalencia del BCC pero en pacientes de alto riesgo, es decir, en las que han tenido un hijo previo afecto^{101,102}. Queda saber si es capaz de disminuir la prevalencia del BCC en las pacientes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A sin antecedentes al respecto. En nuestra cohorte por tanto, van a estar en tratamiento con HCQ básicamente las pacientes con LES para el control de su enfermedad. Los casos con hijos previos afectados ocurrieron antes o prácticamente a la vez que la publicación de los artículos comentados.

Para finalizar, nos vamos a centrar en los casos diagnosticados de afectación cardíaca fetal teniendo en cuenta los tratamientos que se realizaron en cada caso así como los resultados obtenidos en lo que se refiere a evolución de la afectación, mortalidad y necesidad de marcapasos. Veremos también como va cambiando a lo largo de los años la actitud cada vez más activa en el tratamiento los casos de afectación cardíaca fetal fundamentalmente desde los trabajos de Ruffatti¹³¹⁻¹³³ teniendo que valorar si mejoramos resultados en los RN.

Las gestantes tratadas sólo con DXT fueron 3 de los 9 casos de afectación cardíaca fetal. Dos de ellos eran BAV de 3º (diagnosticado en semana 21 y 20 de gestación) y un BAV de 2º grado (diagnosticado en semana 20). Uno de los BAV 3º grado finalizó como muerte fetal intraútero a las dos semanas del diagnóstico y en los otros dos casos, el de 2º grado evolucionó a BCC. De los dos RN, uno no necesitó marcapasos y con el otro se tuvo una pérdida de seguimiento. Por tanto en estas pacientes, hubo evolución de la enfermedad intraútero en dos de los tres casos, ocurriendo en un 66,6% de los casos (uno de ellos con el fallecimiento intraútero, calculándose una mortalidad del 33,3%, similar a lo publicado en la literatura)²⁶. En cuanto al marcapasos no es valorable porque sólo tenemos datos de uno de ellos.

Dos fueron las tratadas además de DXT con Igiv. Se trataban de dos casos de BAV de 2º grado (diagnosticado en semana 22 y 21 de gestación). Ambos casos evolucionaron a BAV de 3º grado necesitando ambos RN la colocación de marcapasos. No hubo casos de mortalidad intraútero ni en el período neonatal. Lo esperable hubiera sido que al contar con más arsenal terapéutico que la DXT consiguiéramos mejores resultados tanto en evitar evolución como en mortalidad. En cuanto a lo primero no se consiguió pero sí que en el primero de ellos la evolución a BAV de 3º grado ocurrió 10 semanas después del diagnóstico y en el otro caso, 4 semanas después del diagnóstico. Esto podría haber disminuido la mortalidad intraútero que en este grupo sería del 0%.

En el último de los grupos, que fueron las gestantes tratadas con triple terapia fueron 4 pacientes. En este caso no sólo valoraremos la evolución del BAV, mortalidad y necesidad de marcapasos sino también el comportamiento de los niveles de anticuerpos ante el tratamiento.

En nuestra cohorte contamos con un caso de BAV de 2º grado, dos de 3º grado y un caso de hiperecogenicidad valvular, cruz cardíaca y salida de grandes arterias. Éste último caso, fue probablemente donde fuimos más activos a la hora de plantear la triple terapia ya que no había afectación del sistema de conducción en el momento en que se vieron

esos hallazgos ecográficos. Se decidió aconsejarla porque se trataba de una paciente con SS a la que se le estaban realizando ecocardiogramas fetales de rutina y a la semana 21 aparecieron esos hallazgos; se solicitó la cuantificación de anticuerpos anti-Ro/SS-A obteniéndose 10000U/mL del subtipo Ro 60 y 1660U/mL del subtipo Ro52 considerándose a la paciente de riesgo de desarrollo de BAV por los altos niveles de anticuerpos³⁴ y por los hallazgos ecográficos.

De las 4 pacientes, el caso de BAV de 2º grado permaneció estable, los de 3º grado también y la gestante con la hipercogenecidad no evolucionó a aparición de ningún tipo de BAV y además, los hallazgos ecográfico desaparecieron tras dos ciclos de tratamiento. No hubo ningún caso de muerte fetal intraútero y en este grupo encontramos el fallecimiento neonatal precoz. Ninguno de los tres RN precisaron marcapasos. Por tanto, la mortalidad fue del 25% (1/4), algo menor que lo publicado en la literatura y menor que el tratamiento con DXT sólo. En cuanto a necesidad de marcapasos, tenemos un 0% siendo el grupo donde menos evolucionó el BAV y donde menos marcapasos fue necesario en sus RN. En nuestra cohorte no tenemos ningún caso que revirtiera de BAV de 2º grado a 1º grado o a recuperar el ritmo sinusal en comparación con los casos de Ruffatti¹³³. En este grupo, tienen una tasa de necesidad del marcapasos del 50% de los BAV de 3º grado (3/6), siendo en cualquier caso menor que lo habitualmente publicado en la literatura (70%)²⁶. Ellos determinan que el tratamiento con la triple terapia puede ser efectiva y segura en el tratamiento del BAV de 2º grado pero que en el BCC la efectividad está por determinar.

La triple terapia de Ruffatti¹³¹⁻¹³³ es más intensiva que la nuestra, ya que ellos administran betametasona diaria, plasmaféresis semanal e Igiv quincenal que en nuestro protocolo, la plasmaféresis e Igiv van unidas en el ciclo y éste se realiza cada 3-4 semanas. Es posible, que esta diferencia en protocolos sea el motivo por el que ellos consiguen revertir algún caso de BAV de 2º grado, y en nuestro caso no.

En cuanto a la repercusión que tuvieron los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A durante el tratamiento con la triple terapia se observó una reducción de los niveles de los anticuerpos desde el inicio del tratamiento hasta el final del último ciclo de entre el 80-90%, salvo en el primero de los casos, donde sólo se pudo realizar un ciclo. No sabemos si se hubiera podido continuar bajando los niveles de anticuerpos si se hubieran realizado más ciclos de tratamiento. En todos los casos, salvo en el caso 1, al cuantificar los niveles de anticuerpos anti-Ro/SS-A vemos como existe una elevación de los mismos respecto a los niveles que quedaron tras finalizar el ciclo previo, necesitando al menos 2 ó 3 ciclos, para que disminuyan respecto al inicio y se estabilicen los niveles oscilando en torno a los mismos valores.

El hecho de eliminar anticuerpos de la circulación materna por parte de la plasmaféresis, añadido al uso de las Igiv, puede que desde el punto de vista patogénico de esta medicación, la exposición al feto sea menor, ya que se eliminan más y porque disminuye el transporte transplacentario de las mismas, y además se reduciría la respuesta inflamatoria fetal y fibrosis del sistema de conducción⁸⁷⁻⁸⁹. Este hecho, es posible que aunque los fetos presenten afectación del sistema de conducción con BAV de 2º o 3º grado, las condiciones a las que llega el corazón al nacimiento, probablemente sean mejores, con lo cual con más capacidad de tolerancia a la vida neonatal que si están continuamente y cada vez más expuestos a dichos anticuerpos.

La clave para poder prevenir y tratar esta enfermedad está en comprender de los mecanismos patogénicos mediante los cuales los anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B pueden causar afectación cardíaca fetal, incluyendo tanto los tipos como el momento del desarrollo fetal para así poder prevenirla o si no es posible, aportar un tratamiento eficaz.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Dado las hipótesis y los objetivos planteados y en función de los resultados que hemos obtenido, planteamos las siguientes conclusiones:

1. La tasa de complicaciones maternas es similar a la de la población general con la excepción de unas tasas de inducción del parto y cesárea mayores.
2. La tasa de complicaciones fetales en cuanto a desarrollo de afectación cardíaca asociada a anticuerpos anti-Ro/SS-A una vez ajustadas a nuestra población es similar a lo publicado previamente en la literatura.
3. Otras complicaciones como la tasa de prematuridad global es mayor que en la población general pero ajustada a tasa de prematuridad espontánea es igual que en el resto de las gestantes. En ausencia de afectación cardíaca o CIR, la tasa de prematuridad es similar a la población general.
4. La tasa de feto pequeño para edad gestacional resultó mayor respecto a la población general pero fundamentalmente a expensas de gestantes con lupus eritematoso sistémico por lo que estos fetos se asocian más a la presencia de esta enfermedad que a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A.
5. El hecho de encontrar valores elevados de la arteria umbilical en el tercer trimestre sobre todo a en pacientes con lupus eritematoso sistémico independientemente del peso fetal estimado sugiere la posibilidad de poder utilizar este valor como predictor de resultados obstétricos desfavorables.
6. La presencia de los anticuerpos asociados estudiados (anti-RNP, antifosfolípidos) no parecen influir sobre la aparición de afectación cardíaca fetal. En cambio, los niveles

del subtipo Ro 60 y anticuerpos anti-La resultaron más elevados en los casos de afectación cardíaca sin alcanzar la significación estadística.

7. Las pacientes con afectación cardíaca y en tratamiento con la triple terapia no tienen complicaciones asociadas al mismo consiguiéndose estabilizar la progresión del bloqueo auriculoventricular diagnosticado, sin mortalidad intraútero y sin necesidad de colocación de marcapasos en los recién nacidos. Estos resultados son mejores que los obtenidos con dexametasona sólo o con dexametasona e inmunoglobulinas intravenosas.
8. La prevalencia del bloqueo cardíaco congénito detectada en pacientes sin distinción entre alto y bajo riesgo en tratamiento con hidroxicloroquina es menor en comparación con las pacientes que no la toman lo que sugiere un beneficio para la prevención de esta complicación.
9. En general las gestantes portadoras de anticuerpos anti-Ro/SS-A presentaron niveles similares tanto de PAPP-A como de β -hCG (en MoMs) en el primer trimestre de la gestación. En cambio en el subgrupo de gestantes portadoras de anticuerpos anti-La/SS-B, los niveles séricos de PAPP-A resultaron más bajos de forma significativa respecto a la cohorte sin anticuerpos.
10. En el resultado del cribado de aneuploidías las pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A tuvieron mayor riesgo de trisomía 21 y 18 respecto a la cohorte sin anticuerpos pero a expensas de la edad de la gestantes que fue mayor en las pacientes con anticuerpos. En el subgrupo de gestantes portadoras de anticuerpos anti-La/SS-B, ni dichos anticuerpos ni los niveles bajos de PAPP-A influyeron en el resultado final del cribado de aneuploidías por lo que no parece necesario el ajuste de dicho cribado por la presencia de estos anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Narayan B, Nelson-Piercy C. Medical problems in pregnancy. Clin Med (Lond). 2016 Dec;16(Suppl 6):s110-s116.
2. Knight M , Tuffnell D , Kenyon S et al . Saving lives, improving mothers' care: surveillance of maternal deaths in the UK 2011–13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–13. Oxford: University of Oxford, 2015.
3. Batlle E. Concepto y clasificación de las enfermedades reumáticas. En: Alperi M et al, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª edición. Madrid: Elsevier España S.L.; 2014. P 3-6.
4. Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Fisiopatología de las enfermedades autoinmunes. En: Alperi M et al, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª edición. Madrid: Elsevier España S.L.; 2014. P 327-334.
5. Enfermedades autoinmunes. www.womenshealth.gov
6. Hernandez B. Etiología, clasificación, diagnóstico y pronóstico de las enfermedades reumáticas. En: Alperi M et al, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª edición. Madrid: Elsevier España S.L.; 2014. p. 13-20.
7. López-Longo FJ. Pruebas de laboratorio en reumatología. En: Alperi M et al, editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª edición. Madrid: Elsevier España S.L.; 2014. p. 49-54.
8. Clowse ME, Petri M, James AH. Rheumatologic disorders in pregnancy. En: Powrie RO, Greene MF, Camann W, editores. De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice. 5ª edición. Londres: Wiley-Blackwell; 2010. p. 209-222.
9. Bielsa Masdeu AM. Autoanticuerpos. Guía rápida. 2ª edición. Madrid: Ana María Bielsa Masdeu; 2010.
10. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. Arthritis Rheum. 2012;64: 2319–2327.

11. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol*. 2008; 18:153–160.
12. Guo YP, Wang CG, Liu X, Huang YQ, Guo DL, Jing XZ, Yuan CG, Yang S, Liu JM, Han MS, Li HX. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of china: a cross-sectional study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014 Nov 26;76:116-9.
13. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferranzani S, De Carolis MP. The impact of primary Sjögren`s Syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmune Rev*. 2014; 13: 103-107.
14. Priori R et al. Outcome of pregnancy in Italian Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 2013; 40: 1143-1147.
15. Lee LA, Bias WB, Arnett Jr FC, et al. Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:592–6.
16. Watson RM, Lane AT, Barnett NK, et al. Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine*. 1984;63:362–78.
17. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009;301: 107–10.
18. Capone C, Buyon, JP, Friedman DM, Frishman WH. Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody associated congenital heart block and its impact in an adult population. *Cardiol* 2012; 20: 72–76.
19. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):301-12.
20. Morquio, L. Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopales et epileptiformes et la mort subite. *Arch. Med. Enfants*. 1901; 4: 467–475.
21. Aylward, R. D. Congenital heart block. *Br Med J* 1928; 1: 943.
22. Hull D, Binns BA, Joyce D. Congenital heart block and widespread fibrosis due to maternal lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 1966; 41: 688-690.

23. Chameides L. Et al. Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. *N Eng J Med* 1977; 297:1204-1207.
24. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block: *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 130-137.
25. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008; 1: 47 (supplement 3)
26. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927–35.
27. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse M, et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5):376–86.
28. Buyon JP, Ben-Chetrit E, Karp S, et al. Acquired congenital heart block. Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus. *J Clin Invest* 1989;84:627–34.
29. Silverman ED, Buyon J, Laxer RM, et al. Autoantibody response to the Ro/La particle may predict outcome in neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1995; 100:499–505.
30. Fritsch C et al. 52-KDa Ro/SSA epitopes preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R4
31. Salomonsson S et al. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1233-1241
32. Clancy RM et al. Maternal antibody responses to the 52-kd SSA/Ro p200 peptide and the development of fetal conduction defects. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3079-3086.
33. Reed JH et al. Umbilical cordblood levels of maternal antibodies reactive with p200 and full-length Ro 52 in the assessment of risk for cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1373-1381.

34. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus. *JACC* 2010;55(24):2778–84.
35. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 2018: 64
36. Buyon JP, KimMY, Copel JA, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1723–7.
37. Buyon JP et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent of anti-SSA/Ro anti anti-SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1263-1273
38. Acheman RJ et al. Doppler fetal mechanical PR interval prolongation with positive maternal anti-RNP but negative SSA/Ro and SSB/La autoantibodies. *Prenat Diagn* 2010; 30: 797-799.
39. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren`s syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 520-527.
40. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J. Pediatr* 2003. 142, 678–683
41. Costedoat-Chalumeau, N. Et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004;50:3187-3194.
42. Brucato, A et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothes with anti-Ro/SS-A antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832-1835.
43. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. *Arthritis Res Ther.* 2012 Apr 26;14(2):208-219.

44. Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, Ochs RL, Casiano CA, Di Donato F, Chan EK, Buyon JP. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol* 1998; 161: 5061-5069.
45. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, Buyon JP: Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti- SSA/Ro and - SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest* 2006, 116:2413-2422.
46. Miranda-Carus ME, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou TM, Libera MR, Chan EK, Buyon JP: Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNFalpha by macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 5345-5351.
47. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD, Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 173-182.
48. Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, Azar N, Miranda-Carus ME, et al. Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *J Immunol* 2002; 169: 2156:2163.
49. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LS, Provost TT, Reichlin M, Rider L, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1658
50. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996 Nov;36(5):248-55.
51. Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, Tseng CE, El-Sherif N, Buyon JP: Serum and immunoglobulin G from the mother of a child with congenital heart block induce conduction abnormalities and inhibit L-type calcium channels in a rat heart model. *Pediatr Res* 1998, 44:11-19.

52. Qu Y, Xiao GQ, Chen L, Boutjdir M: utoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type Ca channels. *J Mol Cell Cardiol* 2001, 33:1153-1163.
53. Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, Kuchroo VK, Thoren P, Herlenius E, Wahren-Herlenius M: Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005, 201:11-17.
54. Solomon DG, Rupel A, Buyon JP. Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling. *Lupus* 2003; 12(8): 646-647.
55. Wahren-Herlenius M. Sonesson SE. Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(6): 690-696.
56. Behan WM, Behan PO, Reid JM, Doig W, Gאים J. Family studies of congenital heart block associated with Ro antibody. *Br Heart J* 1989; 62: 320-324.
57. Buyon JP et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1658-1666.
58. Costedoat-Chalumeau N et al. Outcome of pregnancies in patients with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3187-3194.
59. Buyon JP, Waltuck J, Kleinman C, Copel J. In utero identification therapy of congenital heart block. *Lupus* 1995; 4:116-121.
60. Ayed K, Gorgi Y, Sfar I, Khrouf M. Congenital heart block associated with maternal anti SSA/SSB antibodies: a report of four cases. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52: 138-147.
61. Westwood M, Harris R, Burn JL, Barson AJ. Heredity in primary endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1975; 37: 1077-1084.
62. Kleinman CS et al. Fetal echocardiography: a tool for the evaluation of in utero cardiac arrhythmias and monitoring of in utero therapy: analysis of 71 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 237-243

63. Callan NA, Maggio M, Steger S, Kan JS. Fetal echocardiography: indications for referral, prenatal diagnosis and outcomes. *Am J Perinatol* 1991; 8:390-394
64. Sonesson SE. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks. *Scand J Immunol* 2010; 72 (3):205-212.
65. Calero I, Ferrer Q, Castagno R, Carreras E. Arritmia fetal. En: Gratacós E et al, editores. *Medicina Fetal*. 1ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 365-374.
66. Fouron JC, Proulx F, Miró J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 732-736.
67. Tomek V, Janousek J, Reich O, Gilik J, Gebaurer RA, Skovranek J. Atrioventricular conduction time in fetuses assessed by Doppler echocardiography. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov* 2011; 60(4): 611-616.
68. Glickstein JS, Buyon J, Friedman D. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *Am J Cardiol* 2000; 86 (2): 236-239.
69. Bergman G, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Diagnostic precision of Doppler flow echocardiography in fetuses at risk for atrioventricular block. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(5): 561-566.
70. Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, Seale A, Thomas M, Dennes W et al. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. *Heart Br Card Soc* 2007; 93(11):1454-1460.
71. Taylor M, Smith M, Thomas M, Green AR, Cheng F, Oseku-Afful S, Wee LY, Fisk NM, Gardiner HM. Non-invasive fetal electrocardiography in singleton and multiple pregnancies. *BJOG* 2003; 110: 668–678.
72. Sonesson S, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1253–1261
73. Glickstein J, Buyon J, Kim M, Friedman D, for the PRIDE investigators. The fetal Doppler mechanical PR interval: a validation study. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 31–34
74. Wojakowski A, Izbizky G, Carcano ME, Aiello H, Marantz P, Otaño L. Fetal Doppler mechanical PR interval: correlation with fetal heart rate, gestational age and fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5):538-42.

75. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CKL, Glickstein JS et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR interval and dexametasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117(4):485-493.
76. Bergman G, Eliasson H, Bremme K, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(3):543-549.
77. Gleicher N, Elkayam U. Preventing congenital heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: A review of published literatura and registered clinical trials. *Autoimmun Rev* 2013;12:1039-1045.
78. Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenases in target tissues. *Eur J Endocrinol* 2001;144:87-97.
79. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. *Obstet Gynecol*. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. 1999 Jun;93(6):952-7.
80. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Wechsler B, Vauthier D, Ghillani P, et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1010–1012.
81. Tunks RD, Clowse MEB, Miller SG, Branazio LR, Barker PCA. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with anti-inflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(64):e1-.
82. Makino S, Yonemoto H, Itoh S, Takeda S. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjoëgren's síndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1145-6
83. Kaaja R, Juljunen H, Ammälä P, Teppo AM, Kurki P. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1333–4.

84. Aslan E, Tarim E, Kilicdag E, Simsek E. Sjögren syndrome diagnosed in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2005;50:67–70.
85. Yang CH, Chen JY, Lee SC, Luo SF. Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in women with systemic lupus erythematosus and anti-Sjögren syndrome A/Ro antibody. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38: 365–9.
86. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP. Prevention and treatment in utero of autoimmune associated congenital heart block. *Cardiol Rev* 2014;22(6):263-267.
87. Hansen RJ, Balthasar JP. Effects of intravenous immunoglobulin on platelet count and antiplatelet antibody disposition in a rat model of autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002;100-2087-2093.
88. Hansen RJ, Balthasar JP. Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via de FcRn receptor. *Thromb Haemost* 2002;88-898-899.
89. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-486.
90. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-1146.
91. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147-1152.
92. Buyon J, Roubey R, Swersky S, Pompeo L, Parke A, Baxi L, Winchester R. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol*. 1988 Jul;15(7):1104-8.
93. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic

- lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1987 Jan;30(1):44-9.
94. Zemlin M, Bauer K, Dörner T, Altinöz H, Versmold H. Intrauterine therapy and outcome in four pregnancies of one mother with anti ro-autoantibody positive Sjogren's syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2002 Jan-Feb;206(1):22-5.
 95. Lafyatis R, York R, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on toll-like receptors? *Arthritis Rheum* 2006;54:3068-3070.
 96. Alvarez D, Briassouli P, Clancy RM et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem* 2011;286:3044-3054.
 97. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: a double-blind placebo controlled study. *Lupus* 2001;10:401-404.
 98. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;5:3640-3647.
 99. Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F et al. Clinical Predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology* 2002;41:643-650
 100. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune disease. *Pediatr Rheumatol* 2009;7:9.
 101. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, Salmon JE, Buyon JP. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1827-30. doi: 10.1136/ard.2009.119263. Epub 2010 May 6.
 102. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82.

103. Hickstein H, Külz T, Claus R, Stange J, Schmidt R. Autoimmune-associated congenital heart block: treatment of the mother with immunoadsorption. *Ther Apher Dial*. 2005 Apr;9(2):148-53.
104. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol* 2010;72(3):235-241.
105. Kaaja R, Julkunen H, Ammala P, Teppo AM, Kurki P. Congenital heart block: successful treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1333-1334.
106. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1542-8.
107. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P, Respondek-Liberska M, Freund MW, Mellander M, Bartrons J, Gardiner HM; Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1919-26.
108. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658–66.
109. Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, Shah U, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP. Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mortality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1161-1165.
110. Saleeb S, Copel J, Friedman D, et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2335-2345.

111. Breur JM, Visser GH, Kruize AA, et al. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:467-472.
112. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR interval and dexametasone evaluation (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2009;103:1102-1106.
113. National Institutes of Health Consensus Development Panel Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-150.
114. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ, Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B(La) antibodies. *Arthritis Rheum* 1987;30:44-49.
115. Bierman FZ, Baxi L, Jaffe I, Driscoll J. Fetal hydrops and congenital complete heart block: response to maternal steroid therapy. *J Pediatr* 1988;112:646-648.
116. Carreira PE, Gutierrez-Larraya F, Gomez-Reino JJ. Successful intrauterine therapy with dexametasone for fetal myocarditis and heart block in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:1204-1207.
117. Liggins GC, Vaughan GS. Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labour. *J Obstet Gynecol Br Commonw.* 1973;80:29-32.
118. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 2007;100:661-665.
119. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta-sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1-6.
120. Ben-Shlomo I, Zohar S, Marmor A, Blondheim DS, Sharir T. Myocardial ischemia during intravenous ritodrine treatment: is it so rare? *Lancet* 1986;8512:917-8.

121. Pisani RJ, Rosenow EC III. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989;110:714–8.
122. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH et al. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experiencia. *J Am Col Cardiol* 1991;17:1360-1366.
123. Matsushita H, Higashino M, Sekizuka N et al. Succesful prenatal treatment of congenital heart block with ritodrine administered transplacentally. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:51-53.
124. Yoshida H, Iwamoto M, Sakakibara H et al. Treatment of fetal congenital complete heart block with maternal administration of beta-sympathomimetics (terbutaline): a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:142-144.
125. Chan AY, Silverman RK, Smith FC, Geifman-Holtzman O. In utero treatment of fetal complete heart block with terbutaline. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:385-387.
126. Groves AMM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995;92:3394-3396.
127. Robinson BV, Ettedgui JA, Sherman FS. Use of terbutaline in the treatment of complete heart block in the fetus. *Cardiol Young* 2001;11:683-686.
128. Cuneo BF, Lee M, Roberson D et al. A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2010;23:1400-1405.
129. Arroyave CM, Puente Ledezma F, Montiel Amoroso G, Martínez García AC. Myocardopathy diagnosed in utero in a mother with SSA antibodies treated with plasmapheresis. *Ginecol Obsted Mex* 1995:134-137.
130. Zemlin M, Baurer K, Dorner T et al. Intrauterine therapy and outcome in four pregnancies of one mother with anti ro-autoantibody positive Sjögren`s syndrome. *Z Geburstshilfe Neonatol* 2002;206:22-25.

131. Ruffatti A, Milanesi O, Chiandetti L, et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block. A strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus* 2012;21:666-671.
132. Ruffatti A, Marson P, Svaluto-Moreolo G, Marozio L, Tibaldi M, Favaro M, Calligaro A, Grava Ch, Hoxha A, Pengo V, Punzi L. A combination therapy protocol of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro/La-related congenital atrioventricular block. A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12:768-773.
133. Ruffatti A, Cerutti A, Favaro M, Del Ross T, Calligaro A, Hoxha A, Marson P, Loeni L, Milanesi O. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone-a combined protocol to treat autoimmune congenital heart bloc: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):706-713.
134. Brucato A, Ramoni V, Gerosa M, Pisoni MP. Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin. *Author reply Obstet Gynecol* 2011;117:177
135. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;57:715-723.
136. Hull RG, Harris EN, Morgan SH, Hughes GR. Anti-Ro antibodies and abortions in women with SLE. *Lancet* 1983; 2: 1138
137. Watson RM, Braunstein BL, Watson AJ, Hochberg MC, Provost TT. Fetal wastage in women with anti-Ro(SSA) antibody. *J Rheumatol* 1986; 13: 90-94
138. Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Succesful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro(SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:369-371.
139. Julkmen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren`s syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:65-71.

140. Mavragani CP, Dafni UG, Txioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SS-A in autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 740-745
141. Le Thi HD, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1994; 87; 721-729.
142. Brucato A et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11: 716-721
143. Al Arfaj AS, Khalil N. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*. 2010;19:1665–73.
144. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1014–9.
145. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:2127–32.
146. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *J Rheumatol*. 2005;32:1734–6.
147. Hussein SZ, Jacobsson LT, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1612–7.
148. Skog A, Lagnefeldt L, Conner P, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Outcome in 212 anti-Ro/SS-A positive pregnancies and population-based incidence of congenital heart block. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:98–105.
149. Skog A, Eliasson H, Tingström J, Källberg H, Salomonsson S, Sonesson SE et al. Long-term growth of children with autoantibody-mediated congenital heart block. *Acta Paediatr* 2013;102:718-726.
150. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1897-1904.

151. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:127-e1-6.
152. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151(3):333-7.
153. Soh MC , Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology(Oxford)* 2015Apr;54(4):572-587.
154. Lupus eritematoso sistémico y Embarazo. Servicio de Medicina Materno Fetal. Instituto Clinic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clinic Barcelona.
155. Chappell L, Hunt BJ, Khamashta M, Nelson-Piercy C, Soh MC. Management of SLE and APS in Pregnancy Checklist. The Lupus Pregnancy Clinic. Guy`s and St. Thomas` Trust. London SE 17EH.
156. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:7-15.
157. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 221–226.
158. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*.1984;148: 886–894.
159. Canick J, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down`s syndrome. *BJOG* 1988; 95: 330–333.
160. Macri JN, Kasturi RV , Krantz DA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1248–1253.
161. Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second trimester maternal serum immuno-reactive inhibin as a marker for fetal Down`s syndrome. *Prenat Diagn* 1993;12: 801–806.
162. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, et al. Low maternal serum level of

- pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *BJOG* 1993; 100: 324–326.
163. Spenser K, Cowans NJ. Correction of first trimester biochemical aneuploidy screening markers for smoking status: influence of gestational age, maternal ethnicity and cigarette dosage. *Prenat Diagn* 2013; 33:11-123.
 164. Kagan KO, Wright D, Spencer K, et al. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:493–502.
 165. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2010;30:937–40.
 166. Kuc S, Wortelboer E, Koster M, De Valk H, Schielen P, Visser G. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *BJOG* 2011;118:748–54.
 167. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG* 2012; 119 (4): 410-416.
 168. Madsen HN, Ekelund CK, Tørring N, Ovesen PG, Friis-Hansen L, Ringholm L, et al. Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:57–61.
 169. Clark F, Dickinson JE, Walters BN, Marshall LR, O’Leary PC. Elevated mid-trimester hCG and maternal lupus anticoagulant. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1035–1039.
 170. Ferriman EL, Sehmi IK, Jones R, Railton A, Hilton RC, Cuckle HS. False-positive maternal serum screening in systemic lupus erythematosus: a case report. *Prenat Diagn* 2000; 20: 851.
 171. Maymon R, Sehmi IK, Herman A, Jones RC, Sherman D, Cuckle H. Serum inhibin A levels in pregnant women with systemic lupus erythematosus or

- antiphospholipid syndrome. *Prenat Diagn* 2000; 20: 12–16.
172. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):918-49.
 173. Huynh L, Kingdom J, Akhtar S. Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester. *Can Fam Physician*. 2014 Oct;60(10):899-903
 174. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:90–6.
 175. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental volumen at 11–13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther* 2011;30(1):23–8.
 176. Sahraravand M, Jarvela IY, Laitinen P, Tekay AH, Ryyanen M. The secretion of PAPP-A, ADAM12, and PP13 correlates with the size of the placenta for the first month of pregnancy. *Placenta* 2011;32(December (12)):999–1003.
 177. Baer RJ, Lyell DJ, Norton ME, Currier RJ, Jelliffe-Pawlowski LL. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:1-6.
 178. Heining J, Steinhard J, Schmitz R, Nofer JR, Kiesel L, Klockenbusch W. Influence of maternal systemic lupus erythemaosus on first-trimestre combined screening for chromosomal markers abnormalities. *Prenat Diagn* 2007; 27: 600-602.
 179. Yilmaz ZV, Türkmen GG, Yilmaz E, Daglar K, Kibas A, Sanhal C, Yücel A, Uygur D. Influence of Behçet's disease on first and second trimestre serum screening markers. *J. Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (3):511-515.
 180. Diagnóstico prenatal. Protocol of SEGO (Obstetrics and Gynecology Spanish Society). 2009
 181. www.medicinafetalbarcelona.org/calc/
 182. Valiño N , Giunta G , Gallo DM , Akolekar R, Nicolaides KH' Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb;47(2):194-202. doi: 10.1002/uog.14928. Epub 2016 Jan 7.
 183. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:435

184. Inducción del parto. Protocolo SEGO. 2013
185. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: A critical analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1989;160(3):529-534.
186. Cesárea. Protocol of SEGO (Obstetrics and Gynecology Spanish Society). 2015
187. Amenaza de parto pretérmino. Protocolo SEGO. 2014
188. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. Endocrine regulations 2000; 33: 33-36
189. Inducción del parto. Protocolo SEGO. 2013

ANEXOS

10.1. Anexo 1

Martínez-Sánchez N, Robles-Marhuenda Á, Álvarez-Doforno R, Viejo A, Antolín-Alvarado E, Deirós-Bronte L, Bartha JL. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):423-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.005. Epub 2015 Jan 17. Review.



Review

The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations



Nuria Martínez-Sánchez^{*}, Ángel Robles-Marhuenda¹, Rita Álvarez-Doforno², Aurora Viejo³, Eugenia Antolín-Alvarado⁴, Lucía Deirós-Bronte⁵, Jose Luis Bartha⁶

Autoimmune Disease in Pregnancy and Obstetric Medicine Unit, Division of Maternal and Fetal Medicine, University Hospital La Paz, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 January 2015

Accepted 12 January 2015

Available online 17 January 2015

Keywords:

Neonatal lupus

Congenital heart block

Sjögren syndrome

Anti-Ro/SS-A antibodies

Intravenous immunoglobulins

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of the combination of steroids, plasmapheresis and intravenous immunoglobulins (IVIG) on maternal anti Ro/SS-A antibody levels in cases of fetal cardiac involvement.

Material and methods: A series of three cases of positive anti-Ro/SS-A mothers with fetuses showing mild cardiac involvement were treated with a triple therapy composed of steroids, plasmapheresis and IVIG. Maternal antibody levels were measured several times before and after the application of each cycle of therapy. The effect of the treatment on fetal cardiac manifestations was also evaluated.

Results: Maternal anti-Ro/SS-A levels significantly decreased after each cycle of either plasmapheresis or IVIG therapy. The most significant decrease occurred after the first cycle. The natural evolution of the disease was stopped by this therapy in two of these cases, signs of cardiac inflammation decrease and none of the newborns needed neonatal pacemaker.

Conclusions: A triple therapy combining plasmapheresis, IVIG and glucocorticoids may stop the natural evolution of the fetal cardiac affection in positive anti-Ro/SS-A antibody patients. Further studies are needed in order to validate clinical applications of this treatment approach.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	423
2. Material and methods.	424
3. Case 1	424
4. Case 2	425
5. Case 3	425
6. Discussion	426
Take-home messages	427
Data sharing statement.	427
Funding info	427
Contributorship statement	427
Competing interest	427
Acknowledgements	427
References	427

^{*} Corresponding author at: University Hospital La Paz, Paseo de la Castellana 261, Madrid 28046, Spain. Tel.: +34 667251570.

E-mail address: nuriki@gmail.com (N. Martínez-Sánchez).

¹ Internal Medicine Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

² Immunology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

³ Haematology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

⁴ Obstetrics and Gynecology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

⁵ Pediatrics Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

⁶ Obstetrics and Gynecology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain.

1. Introduction

Congenital heart block (CHB) is the main feature of neonatal lupus erythematosus (NLE). NLE is a passively acquired autoimmune disease, uncommon condition, associated with the presence of maternal anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies. The reported prevalence of CHB in pregnancies of mother exposed to anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B

antibodies is 1% to 5%, which rises to 6–25% for those with a previous affected child. CHB is the only permanent clinical manifestation of NLE [1]. The perinatal mortality of neonates affected with CHB is 30% and 70% of surviving infants need permanent pacemaker [2]. Other findings are frequently observed after birth and include cutaneous lupus lesions, hepatobiliary disease and hematologic cytopenias, being all of these transient manifestations, which usually are resolved a few months after birth when the maternal antibodies are removed from the child [3].

Several studies have documented an association between maternal anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies and CHB [4,5]. It has been shown that not only the presence but the specificity and the level of these antibodies are related with the development of CHB. The highest risk of CHB has been seen in mother with the presence of antibodies against 52-kDa Ro and 48-kDa La proteins [6,7]. Jaeggy et al found out that the cardiac involvement is seen in mothers with moderate to high anti-Ro antibody levels (>50 U/mL) as compared with only 44% of mothers of healthy infants irrespective of anti-La antibody levels [8]. High levels of anti-Ro antibodies are necessary but not sufficient [9] to explain the cardiac manifestations, so it is unclear why NLE develops in only some but not all antibody-exposed fetuses.

The pathogenic hypothesis is that maternal anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies cross the placenta and initiate the inflammation of the atrioventricular (AV) node and the myocardium of the fetus. This inflamed tissue is replaced with fibrosis, and this will lead to heart block, a permanent lesion. This supports the role of the placenta in autoimmune diseases [10,11]. The strong association between anti-Ro levels and cardiac manifestations supports the hypothesis that lowering or eliminating these antibodies from the maternal circulation, and consequently from the fetus circulation, may prevent this complications.

Currently the main prophylactic and therapeutic strategies that have been tried include maternal administration of steroids, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin (IVIG). Other drugs, such as salbutamol, have been tried just to raise the heartbeat of the fetus. The mechanisms of action of the first two are almost known: inflammation is inhibited by corticosteroids and plasmapheresis can dramatically decrease maternal levels of autoantibodies [12,13]. However, the way the IVIG can ameliorate the progression of the disease is still unknown. Recently, the main hypotheses that have been suggested and explain the way IVIG could prevent tissue damage include decreasing the transplacental passage, increasing the catabolism of the maternal anti-Ro/SS-A antibodies, as well as by modulating inhibitory signaling on macrophages with consequent reduction of inflammation and fibrosis [8].

Concerning maternal levels of antibodies, the difficulty to assess this issue is that usually IVIG is associated to plasmapheresis and the effect on maternal levels of antibody can be caused by any of the two procedures, being impossible to determine what proportion of the effect is only due to IVIG or to plasmapheresis.

Triple therapy is not currently the standard care for fetal cardiac affection associated to the presence of anti-Ro/SS-A and/or anti-La/SS-B antibodies. There are very few reports in the literature about the combination therapy, in some of them the CHB is established in the moment of the diagnosis so with different and encouraging perinatal results [14–16]. There is no proven therapeutic management for the prevention of the CHB in patients with positive anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies [17,18] so it is important to evaluate initial manifestations of cardiac disease anti-Ro/SS-A related probably because fibrosis is not yet produced and is in these cases where we have something to do.

The purpose of the present study was to evaluate the efficacy, safety and clinical results with the triple therapy treatment and to analyze maternal levels of different subtypes of anti-Ro/SS-A antibodies, anti-Ro/SS-A 52-kDa and 60 kDa, during the treatment with triple therapy with dexamethasone, plasmapheresis and IVIG in 3 cases in which fetal cardiac involvement was diagnosed during pregnancy and its relationship with or without the progression of the disease. In addition,

maternal: fetal ratio of autoantibody was analyzed in order to evaluate whether or not placental transfer was a priority mechanism in these cases.

2. Material and methods

Three consecutive cases of mild cardiac manifestations in fetuses of anti-Ro/SS-A positive mothers are presented. All women signed consent forms to participate in the study, which was approved by the Local Research and Ethics Committees.

Current management of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibody positive mothers included weekly fetal echocardiography since 16 weeks of gestation until 26 weeks and every two weeks until 32–34 weeks' gestation. Including criteria for the triple therapy protocol treatment are any initial ultrasound cardiac manifestation (hyperechogenicity in the heart cross, endocardic fibroelastosis) and/or first, second or complete heart block.

The protocol treatment was dexamethasone daily (4 mg) and cycles of plasmapheresis were role out three times every 48 h. After the three plasmapheresis procedures, two infusions of IVIG (1 g/kg) in two separate days were administered. The complete cycle takes a week of duration and it is administered every 3–4 weeks. A specialized hematologist carried out both procedures and albumin 5% was used as fluid replacement in plasmapheresis.

Antibodies to the Ro/SS-A antigen were detected by indirect immunofluorescence (IIF) on HEp-2 cells, serum samples from the patients were screened at dilutions ranging from 1:80 to 1:5120 according to the standard protocol [19] with the use of commercially HEp-2 cell slides (Euroimmun, Lübeck).

We identify anti-60 kDa Ro/SS-A, anti-52 kDa Ro/SS-A and anti-La/SS-B by a qualitative commercial line immunoassay (Inno-Lia ANA Update, Innogenetics NV, Gent, Belgium), following the manufacturer's recommendations, and has been previously reported for anti-Ro/La [20].

Antibody-levels were determined in our laboratory by quantitative fluorescence-enzyme immunoassay, using recombinant human 60-kDa Ro (EliA Ro60) and 52-kDa Ro (EliA Ro 52) (Thermo Fisher-Phadia GmbH, Friburg, Germany). The cutoff for a positive test was 10 U/mL. Serum samples from the patients with the titres of >240 were assayed at dilutions 1:1, 1:10 and 1:50 with EliA sample diluent.

Clinical evolution and laboratory results in each case are described as follows.

3. Case 1

A 35-year-old pregnant woman was referred to our Joint Autoimmune Disease Pregnancy Clinic and Obstetric Medicine Unit, a part of the Maternal and Fetal Division with the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) with positive anti-Ro/SS-A antibodies and negative anti-La/SS-B antibodies. She had had a previous pregnancy without any flares of the disease and a 4-year-old son without any neonatal lupus erythematosus manifestation. During the present pregnancy she was under hydroxychloroquine (HCQ) and prednisone treatment. SLE was stable, without any flares too. The patient has also taken aspirin and prophylactic doses of low molecular weight heparin (LMWH) because of a previous thrombotic episode.

At the age of 22 weeks, the fetus was diagnosed of a 2:1 second-degree atrioventricular (AV) block alternating episodes of sinus rhythm with a mean ventricular rate of 72 beats per minute (bpm) and a mean atrial rate of 156 bpm. Fetal cardiac anatomy and function were normal without any signs of hydrops. Prednisone was switched into dexamethasone 8 mg once a day (od).

At 23 weeks of gestation, the patient received the first cycle of treatment. Before starting this therapy, anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibody levels were 1010 U/mL and 2470 U/mL levels respectively. During the treatment, the fetal echocardiography findings remain

stable with no progression. At the end of this first procedure, at 24 weeks of gestation, the levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-La/SS-A 60 kDa antibodies decreased until 210 U/mL and 960 U/mL respectively. At that moment, the fetal echocardiography showed biventricular echogenic foci in the cross of the heart and mild mitral and tricuspid insufficiency apart from 2:1 second-degree AV block alternating episodes of sinus rhythm.

Other two more monthly combine therapy were planned but only infusions of IVIG could be done because of technical problems with the central venous catheter and the risk of a new thrombosis episode and balancing risks and benefits it was decided not to do more plasmapheresis procedures. The patient received IVIG infusions at 28 and 32 weeks of gestation. The weekly fetal echocardiography remained stable until 30 weeks of gestation when complete heart block occurred with a mean ventricular rate of 64 bpm and a mean atrial rate of 154 bpm. There were no signs of hydrops and the echogenic foci in the cross of the heart ameliorated tending to disappear. The last antibody quantification after the complete procedure showed a tendency toward stabilization. The levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-La/SS-A 60 kDa antibodies were 360 U/mL and 1310 U/mL respectively. The evolution of the anti-Ro/SS-A 52 kDa and 60 kDa maternal antibody levels along the cycles is shown in Fig. 1.

After the complete heart block was diagnosed no signs of hydrops were found in the weekly fetal echocardiography and the mean ventricular rate did not decreased. At 37 weeks of gestation, the patient had spontaneous rupture of membranes. A male infant weighing 2680 g was delivered, apparently healthy and no pacemaker was needed at birth because of a well tolerated fetal heart rate of 70–75 bpm. The levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibodies in the umbilical cord of the newborn were 270 U/mL and 1080 U/mL respectively, very similar to the last mother determination.

Eight weeks later, the infant had no cutaneous lesions. The electrocardiogram showed a third degree block with a heart rate of about 70–75 bpm, that was well tolerated by the baby and a pacemaker was not needed yet. Echocardiography revealed a good ventricular function, mild tricuspid insufficiency and a dilated ascending aorta.

4. Case 2

A 34-year-old pregnant woman was referred because of a fetal 2:1 second-degree AV fetal block diagnosed at 29 weeks gestation. Mean ventricular rate was 90–95 bpm and mean atrial rate was 140 bpm.

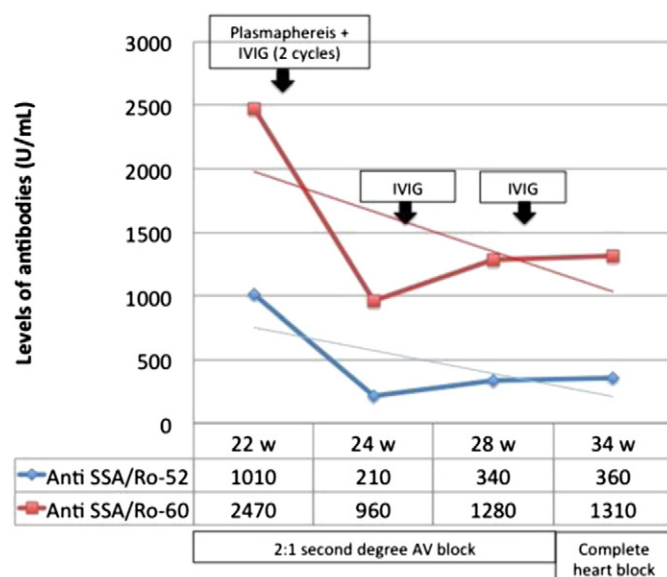


Fig. 1. Maternal antibody levels along the treatment in patient 1.

Fetal cardiac anatomy and function were normal without any signs of hydrops. She was a healthy woman in her first pregnancy. She had a fibula fracture at 28 weeks so she was on prophylactic doses of LMWH treatment until the end of the pregnancy. Anti-Ro/SS-A antibodies and anti-La/SS-B were investigated because of the fetus CHB and they were positive and negative respectively.

Combined therapy with dexamethasone, plasmapheresis and IVIG was proposed and accepted by the patient. Before starting this therapy, anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-La/SS-A 60 kDa antibodies were quantified, being 1440 U/mL and 2820 U/mL respectively. She received a cycle of plasmapheresis and IVIG infusion procedures at 32 weeks gestation. After the procedure, anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibodies were again quantified, obtaining 400 U/mL and 1800 U/mL respectively. The evolution of the anti-Ro/SS-A 52 kDa and 60 kDa maternal antibody levels along the cycle is shown in Fig. 2.

During the treatment and until the end of the pregnancy, the fetal echocardiography findings remain stable, 2:1 second-degree AV block with a ventricular heart rate between 70 and 90 bpm. The fetal cardiac anatomy and function were normal and there were no any signs of cardiac failure or fetal growth restriction during all the pregnancy.

A cesarean section was done at 38 weeks' gestation because a decrease of fetal movements and the impossibility to reassure about fetal condition. A female infant weighing 3190 g was delivered, apparently healthy and no pacemaker was placed at birth. The levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibodies in the umbilical vein were 670 U/mL and 2510 U/mL respectively.

The newborn was diagnosed as having a complete BAV with a heart rate of about 60–70 bpm, that was well tolerated by the baby and a pacemaker has not been needed yet at 6 months of live. Serial echocardiographies have shown a good ventricular function.

5. Case 3

A 28-year-old pregnant woman was referred because of the fetal diagnosis of hyperechogenicity in the atrioventricular valves, heart cross and the outflow tract of the aorta and pulmonary arteries at 21 weeks gestation, shown in Fig. 3. The patient was diagnosed of Sjögren Syndrome (SS) the year before with positive anti-Ro/SS-A antibodies and negative anti-La/SS-B antibodies. She had a previous normal pregnancy and a healthy girl born at term without any complications the year before the SS diagnosis. The complete heart fetal evaluation showed sinus rhythm with a heart beat rate of 153 bpm and without any signs of heart block. Fetal cardiac anatomy and function were normal without any signs of hydrops.

Combined therapy with dexamethasone, plasmapheresis and IVIG was proposed and accepted by the patient. The quantification of

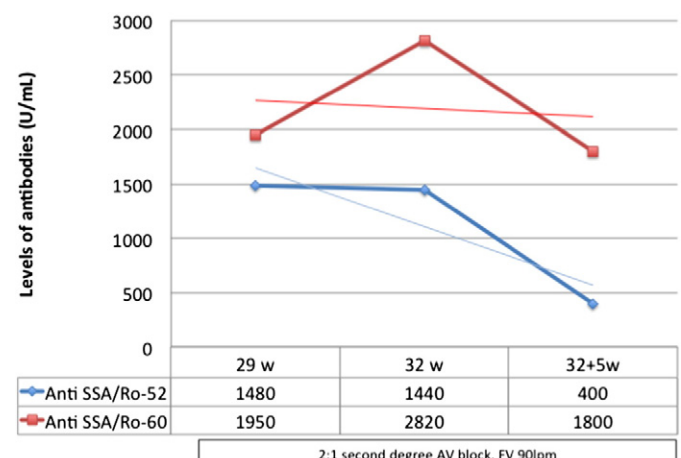


Fig. 2. Maternal antibody levels along the treatment in patient 2.



Fig. 3. Hyperechogenicity in the heart cross in fetus in patient 3.

anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibodies before starting the cycles was 1660 U/mL and 10000 U/mL respectively. The evolution of the anti-Ro/SS-A 52 kDa and 60 kDa maternal antibody levels along the cycles is shown in Fig. 4.

The first cycle was administered at 24 weeks of gestation and every 3 weeks she received another one until the last one at 36 weeks in the attempt to decrease as much as possible the antibodies that crossed the placenta into de fetus. She finally received 5 cycles. After the last cycle the levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa were 201 U/mL and 780 U/mL respectively. During all the complete treatment the hyperechogenicity was progressively disappearing and no other signs of cardiac involvement were detected (Fig. 5).

Induction of labor was indicated at 38 weeks gestation because of the presence of fetal growth restriction, brain sparing hemodynamic redistribution detected by middle cerebral artery Doppler and anhydramnios. She had a vaginal delivery and a healthy girl was born with 2280 g. The levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa antibodies in the cord blood were 225 U/mL and 820 U/mL respectively.

The electrocardiogram showed a sinus rhythm and echocardiography revealed a good ventricular function and also a sinus rhythm and no hyperechogenicities were referred.

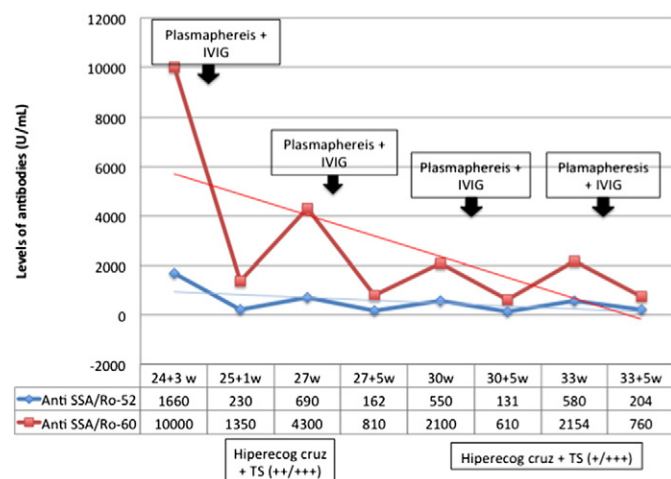


Fig. 4. Maternal antibody levels along the treatment in patient 3.



Fig. 5. Hyperechogenicity disappeared from the cross of the heart in fetus of patient 3 along the treatment.

6. Discussion

We described three cases of anti-Ro/SS-A related fetal cardiac affection, two cases with 2:1 second-degree AV block and one hyperechogenicity in the anatomical position of the node AV in the cross of the heart probably secondary to inflammation at that level.

Our decision to treat using a combine therapy was based on the previous experience in managing cases of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B related second-degree CHB with the same objective that was the summation of the effects of this triplet therapy to treat the cardiac injury [14–16].

The three cases were treated with a triple therapy including dexamethasone during all pregnancy, and cycles of plasmapheresis and infusions of IVIG every 3–4 weeks. In the first case we could not prevent the progression to CHB but it was the only case report in which plasmapheresis was performed only once. What we get in all the cases was the drastically reduction of about 80% in anti-Ro/SS-A 52 kDa and 61% in anti-Ro/SS-B 60 kDa levels with the plasmapheresis and IVIG cycle and the maintenance of low antibody levels with the IVIG serial infusions. We do not know if progression to CHB could have been avoided if the 28 and 32 weeks' gestation sessions of IVIG had been combined with plasmapheresis. Despite of this, CHB occurred in an advanced gestational age, compared to the gestational age at which CHB is usually diagnosed in these cases [21]. In case 2 only one cycle of plasmapheresis and IVIG therapy was programed because of the advanced gestational age when the 2:1 second-degree AV block was diagnosed. Probably because of the advanced age and the triple therapy, we could prevent the progression to CHB in utero but progression to BAV in neonatal period occurred. The anti-Ro levels were also decreased of about 72% for anti-Ro/SS-A 52 kDa and 36% for anti-Ro/SS-A 60 kDa levels and maintained low for the rest of the pregnancy. In this case, BAV could have been prevented if another cycle of plasmapheresis and IVIG were planned at 35 weeks gestation. In case 3 with the triple therapy correctly administered every 3 weeks until the end of the pregnancy, we avoided not only the progression of the hyperechogenicity in the cardiac cross into 2:1 second-degree AV block or CHB but also the decreased of the hyperechogenicity along the procedures until the end of the pregnancy. Also anti-Ro/SS-A levels, 52 kDa and 60 kDa were decreased in about 86% just with the first cycle and they were maintained low for the rest of the pregnancy. However, we found out that before each cycle of treatment, the levels of anti-Ro/SS-A 52 kDa and anti-Ro/SS-A 60 kDa raised 3-fold in comparison

with the last levels reaching the same levels as the case 1 did with only IVIG infusions. In all the cases neither anti-Ro/SS-A 52 kDa nor anti-Ro/SS-A 60 kDa levels became negative. In the two first cases the moderate low heart rate was well tolerated by the newborns allowing not putting the pacemaker. We have no registered maternal or fetal complication with the triple therapy highlighting its safety as reported before [22].

Protocol treatment used by Ruffaty [14,15] is more intensive than ours. They use weekly plasmapheresis, fortnightly IVIG and daily betamethasone. Even they cannot reduce antibody maternal levels to negative, probably more sessions and strict adherence to timing and dosage of the combined therapy are probably related with better clinical results compare with ours.

We evaluated also the evolution of maternal antibody levels along all the treatment and we can see that after each cycle of plasmapheresis and IVIG, maternal antibodies reach again and we cannot reduce them less than the levels we achieved with the first cycle. Also we obtain the same reduction of maternal antibodies with one cycle of plasmapheresis and IVIG and the rest of the cycles only with IVIG, so this could be a new and less aggressive treatment plan.

Separately, dexamethasone, plasmapheresis and IVIG have not proven to prevent the progression to CHB [17,23,24]. Betamethasone and dexamethasone are used to reduce inflammation, plasmapheresis allows removing a large part of the circulating maternal antibodies and the potential mechanisms by which IVIG may reduce anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibody-mediated tissue damage include, antiidiotypic regulation, induction of inhibitory Fc receptors and inhibition of placental anti-Ro/La antibody transport [25].

In our three cases the maternal levels of anti-Ro/SS-A antibodies remained lower and stable along pregnancy, even in the case 1 in which plasmapheresis was only performed once, at the moment of the diagnosis. This suggests that one of the main mechanisms by which IVIG can act, may be by limiting the production of maternal antibodies. In any case, the procedure that demonstrated to be more effective lowering the levels of autoantibodies was plasmapheresis. The use of IVIG was associated to stable levels of anti-Ro/SS-A antibodies along pregnancy.

Umbilical vein levels of anti-Ro/SS-A antibodies in case 1 were lower than those in the maternal plasma even though the difference between the two compartments was not as high as expected. Therefore, although placental anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibody transport may be reduced by the use of IVIG, the maternal:fetal ratio was close to the unit, so the inhibition of the placental transfer of antibodies does not seem to be the main mechanism of IVIG to protect fetal heart. In cases 2 and 3, the levels of anti SSA/Ro antibodies were a little bit higher in blood cord than the last determination in maternal plasma, less in case 3 than in case 2 probably because the last cycle in case 3 was scheduled at 36 weeks gestation and at 32 weeks in case 2.

The presence of diffuse hyperechogenicity in the fetal heart at the AV node and at atrioventricular valves suggested an intense inflammatory endocardial reaction [26,27]. After plasmapheresis and IVIG this finding improved until disappear near the end of pregnancy in both cases (1 and 3). This fact suggests that direct inhibition of inflammation in combination with dexamethasone may be one of the main mechanisms for IVIG but regression has also been reported, even without any treatment, or only dexamethasone [28].

These cases illustrate the importance of quantification of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies to detect high risk of fetal cardiac manifestation and to monitor the efficacy of the proposed treatments. Jaeggi et al demonstrated that cases with moderate or high levels of anti-Ro/SS-A antibodies were associated to CHB [8] although there should be something more than the amount and the antiidiotype of the autoantibodies in the development of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B related fetal heart disease. It seems that although not sufficient, high levels of anti-Ro/SS-A antibodies are necessary for presentation of this severe complication [8]. All the three cases were negative for anti-La/SS-B antibodies and the levels of anti-Ro/SS-A 60 kDa were higher than anti-Ro/

SS-B 48 kDa, but both were dramatically decreased with the triple therapy. The most associated antibody to CHB is anti-Ro/SS-A 48 kDa [29].

The key to finally understand and prevent this disease could be in the comprehension of the pathogenic mechanisms by which maternal anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies can cause CHB, including the types and the timing these antibodies can develop this complication.

Take-home messages

- Triple therapy can be effective in treating fetal cardiac manifestations associated to anti-Ro/SS-A antibodies with a strict timing of them.
- Dexamethasone, plasmapheresis and IVIG are safe in pregnancy.
- They can act by several ways: decreasing inflammation, removing hurting maternal antibodies and maintaining maternal antibody levels low.
- Also produce slightly decreasing placental transfer and acting directly on modulating inflammation at fetal heart level.

Data sharing statement

We are glad to share all the figures in the paper.

Funding info

We have not received any funding.

Contributorship statement

Dr. Martínez-Sánchez helps to design the study, controls pregnancies and writes the paper.

Dr. Robles-Marhuenda helps to control pregnancy and participated in the Discussion.

Dr. Álvarez-Doforno measured antibodies and participated in the Methods and the Discussion.

Dr. Antolín-Alvarado and Dr. Deirós-Bronte did the echocardiographies and participated in the Methods and the Design.

Dr. Viejo participated in the management of the plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy and the Discussion.

Prof. Bartha designed and directed the study and participated in the Discussion and Introduction

Competing interest

There are no competing interest.

Acknowledgements

None.

References

- [1] Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse M, et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14(5):376–86.
- [2] Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation* 2011;124:1927–35.
- [3] Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:107–10.
- [4] Lee LA, Bias WB, Arnett Jr FC, et al. Immunogenetics of the neonatal lupus syndrome. *Ann Intern Med* 1983;99:592–6.
- [5] Watson RM, Lane AT, Barnett NK, et al. Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 1984;63:362–78.
- [6] Buyon JP, Ben-Chetrit E, Karp S, et al. Acquired congenital heart block. Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus. *J Clin Invest* 1989;84:627–34.

- [7] Silverman ED, Buyon J, Laxer RM, et al. Autoantibody response to the Ro/La particle may predict outcome in neonatal lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1995; 100:499–505.
- [8] Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus. *JACC* 2010;55(24):2778–84.
- [9] Buyon JP, Kim MY, Copel JA, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1723–7.
- [10] Lindop R, Arentz G, Thurgood LA, Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. Pathogenicity and proteomic signatures of autoantibodies to Ro and La. *Immunol Cell Biol* 2012 Mar;90(3):304–9.
- [11] Lobato G, Brunner MA, Migovski L, Moraes CL, Reichenheim ME. Hyperplacentosis, autoimmunity and postpartum depression: is there a link? *Autoimmun Rev* 2013 Jan;12(3):455–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.001> [Epub 2012 Jun 19].
- [12] Makino S, Yonemoto H, Itoh S, et al. Effect of steroid administration and plasmapheresis to prevent fetal congenital heart block in patients with systemic lupus erythematosus and/or Sjögren's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1145–6.
- [13] Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, et al. Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SSA/Ro antibody and anti-SSB/La antibody. *Ryumachi* 2001;41:726–35.
- [14] Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block. A strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus* 2012;21:666–71.
- [15] Ruffatti A, Marson P, Svaluto-Moreolo G, Marozio L, Tibaldi M, Favaro M, et al. A combination therapy protocol of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro/La-related congenital atrioventricular block. A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013 May;12(7):768–73.
- [16] Di Mauro A, Caroli Casavola V, Favia Guarnieri G, et al. Antenatal and postnatal combined therapy for autoantibody-related congenital atrioventricular block. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;29(13):220.
- [17] Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:138–46.
- [18] Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Pisoni CN, Brucato A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):1147–52.
- [19] Tann EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601.
- [20] Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 2004;31:2480–7.
- [21] Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1658–66.
- [22] Gürçan HM, Keskin DB, Ahmed AR. Information for healthcare providers on general features of IIGV with emphasis on differences between commercially available products. *Autoimmun Rev* 2010;9:553–9.
- [23] Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009;103:1102–6.
- [24] Ruffatti A, Favaro M, Cozzi F, et al. Anti-SSA/Ro-related congenital heart block in two family members of different generations. [letter]. *Arthritis Rheum* 2005;52:1623–5.
- [25] Tran HB, Cavill D, Buyon JP, et al. Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kaaja and Julkunen. *Arthritis Rheum* 2004;50(1):337–8 [author reply 338].
- [26] Rodriguez R, Herrero B, Bartha JL. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25(2):145–51.
- [27] Giacobbe A, Grasso R, Foti G, et al. Sjögren's syndrome associated with antiphospholipid syndrome and fetal myocardial echogenicity: case report. *J Prenat Med* 2013;7(2):29–31.
- [28] Guettrot-Imbert G, Cohen L, Villain E, Francès C, Thiebaugeorges O, et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011 Feb;38(2):378–86.
- [29] Fritsch C, Hoebeke J, Dali H, et al. 52-kDa Ro/SSA epitopes preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block. *Arthritis Res Ther* 2006;8(1):R4.

Anti-C1q autoantibodies are up regulated in Behcet's disease with active vascular involvement

Anti-C1q autoantibodies (Abs) are directed to the collagen-like region of C1q classical complement factor, and reported to be increased in different autoimmune, vasculitic and infectious diseases. They also increase in an age-dependent fashion in apparently healthy individuals. The present cross-sectional study by Bassyouni et al. (*Mod Rheumatol* 2014;24:216–20) investigated the prevalence and clinical associations of anti-C1q Abs in Behcet's disease (BD), and immune complex-mediated systemic vasculitis of unknown aetiology. By measuring plasma levels of anti-C1q Abs in 51 BD patients and 25 age/sex-matched healthy subjects, using commercially available ELISA, the Authors found the highest prevalence and levels of anti-C1q Abs in BD patients with vascular involvement. In addition, mean anti-C1q Ab levels were significantly higher in BD patients with active vascular disease, in comparison with those without vascular activity. Plasma anti-C1q Ab levels directly correlated with erythrocyte sedimentation rate, and inversely correlated with C4 or C3 levels. In conclusion, an increase in plasma anti-C1q Ab levels seems to be expression of vasculitis in patients with BD.

Anna Ghirardello

10.2 Anexo 2

Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, Bartha JL. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res.* 2017 Apr;65(2):487-494. doi: 10.1007/s12026-016-8888-5.

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOME IN ANTI-RO/SSA- POSITIVE PREGNANT WOMEN: A PROSPECTIVE COHORT STUDY.

Authors: Martínez-Sánchez N¹, Pérez-Pinto S², Robles-Marhuenda A², Arnalich-Fernández F², Martín Cameán M¹, Hueso Zalvide E¹, Bartha JL¹.

¹ Obstetrics and Gynecology Department. University Hospital La Paz. Madrid (Spain)

² Internal Medicine Department. University Hospital La Paz. Madrid (Spain)

Corresponding author:

Nuria Martínez Sánchez

Calle Villanueva nº2, escalera 3, 7ºB

28001 Madrid (Spain)

Email address: doctora.martinezsanchez@gmail.com

mobile number: +34 667251570

Place of work:

University Hospital La Paz. Obstetric and gynecology Department

High risk pregnancy Unit. Autoimmune diseases and pregnancy clinic.

Paseo de la Castellana 261

28046 Madrid (Spain)

Authors:

Sergio Pérez Pinto

Internal Medicine External Rotating in Internal Medicine Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).

Internal Medicine Department. Nuestra Señora de Sonsoles Hospital. Avenida Juan Carlos I s/n. Postal Code 05004. Ávila (Spain)

Ángel Robles Marhuenda

Internal Medicine Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).

Email address: aroblesmarhuenda@gmail.com

Francisco Arnalich Fernández

Head of Internal Medicine Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).

María Martín Cameán

Obstetrics and Gynecology Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).

Madrid (Spain)

Eduardo Hueso Zalvide

Obstetrics and Gynecology Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).

Madrid (Spain)

Jose Luis Bartha Rasero

Head of Obstetrics and Gynecology Department. University Hospital La Paz. Paseo de la Castellana 261. Postal Code 28046. Madrid (Spain).
Madrid (Spain)

ABSTRACT

Introduction

Anti-Ro/SS-A is one specific type of antinuclear antibodies. They are in the majority of cases associated with primary Sjögren Syndrome (SS) but also in Systemic Lupus Erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and in healthy people. During pregnancy they are mainly associated to congenital heart block (CHB) and neonatal lupus (NL). The aim of this study was to compare the rate of maternal and fetal complications between a serie of anti-Ro/SS-A positive pregnant women prospectively followed.

Material and methods

Forty-two anti-Ro/SSA antibodies positive pregnant women that were referred to our hospital between 2011 and 2015. Data about pregnancy follow-up and outcomes were prospectively recorded from electronic databases. Data included demographic characteristics of the patients and their diseases (type, treatments, profile of anti-Ro/SSA and antiphospholipid antibodies), pregnancy complications (CHB, preeclampsia, preterm delivery), ultrasound examinations and conditions and mode of delivery.

Results

Maternal age was $35,22 \pm 3,42$ years and most of them were either SLE (n=16, 40%) or Sjögren Syndrome (n=15, 37,5%). The rest of them were asymptomatic carriers (n=8; 20%) and there was only one case of rheumatoid arthritis (n= 1; 2,5%). The incidence of anti-Ro52 and anti-Ro60 positive was n = 13, 82,4% and n = 16, 100% respectively. Anti-La/SSB antibodies were present in n = 17, 48,6% of the patients. Half of patients were taking hydroxicloroquine (n=18, 45%). Seven pregnancies were complicated by fetal antiRo-related cardiac disease (17,9%) including four cases (57,1%) of second-degree heart block, two cases of third-degree heart block (28,6%) and one case (14,3%) of intense and diffuse hyperechogenicity in atrioventricular valves without heart block. Gestational age at diagnosis of these conditions was $23,2 \pm 3,5$ weeks. One of the 18 patients having hydroxichloroquine (5.6%) compared with the six of them in women not having this medication (6/22, 27,3%) (p = 0,10).

Concerning about Doppler evaluation the Z-score of umbilical pulsatility index (PI) was significantly higher in the SLE patients (p = 0.02). There were no cases of preeclampsia.

Labor was induced in 21 cases (52,5%) and cesarean section rate was 45%. Gestational age at birth was 39 (37 – 40) weeks and the general prematurity rate was 20% (n=8). Birthweight was 2985 g (2425 – 3185gr) and 28,50 (12,25 – 52,50) centiles for gestational age.

The rate of small for gestational age (SGA) infants was 31,3% for SLE patients (5/16), 13,3% for Sjögren syndrome (2/15), and 12,5% for asymptomatic women (1/8). The rate of neonatal acidosis (pH<7,20) was 20% (8/34) and it was higher in the SLE cases (6/15, 40%) when delivered after 38 weeks.

Conclusions

The main pregnancy complication associated to anti-Ro/SS-A antibodies is CHB. The prevalence of CHB in patients taking hydroxychloriquine is lower without distinguishing between high or low risk patients. Preterm delivery occurs in anti-Ro/SS-A patients at the same rate as in the general population if no complications such as CHB or intrauterine growth restriction (IUGR) occur. The SGA rate also is higher probably because of SLE not because anti-Ro/SS-A antibodies. Finally, the finding of high umbilical artery PI will allow to predict fetus at risk of adverse pregnancy outcomes.

HIGHLIGHTS

- Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B are clinically very relevant during pregnancy mainly because of their association to congenital heart block and neonatal lupus.
- In our cohort, the prevalence of congenital heart block detected in patients taking hydroxycloquine is much lower than in patients not taking it without distinguishing between high and low risk patients.
- High umbilical artery pulsatility index in Doppler scans studies has been detected in our anti-Ro/SSA population (basely in SLE patients) demonstrated this measurement as a predictor of SGA and adverse pregnancy outcomes in general population such as cesarean section for fetal distress. The small for gestational age rate is higher probably because of SLE not because anti-Ro/SS-A
- Preterm delivery happens in anti-Ro/SS-A patients at the same rate as in the general population if no complications such as congenital heart block or intrauterine growth restriction occur.

KEYWORDS

Anti-Ro/SSA antibodies, neonatal lupus, congenital heart block, Sjögren Syndrome, pregnancy.

ACKNOWLEDGMENTS

None

FOUNDING SOURCE

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

INTRODUCTION

Autoantibodies to cellular constituents are serologic marker of autoimmune diseases but they are also detected in other diseases and even asymptomatic people. The most common antibodies are antinuclear antibodies (ANA) that include antibodies to nuclear and cytoplasmic components. Anti-Ro/SS-A is one specific type of ANA¹.

Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies are in the majority of cases associated with primary Sjögren Syndrome (SS) but not only; also they can be present in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and also in healthy people².

Anti-Ro-52/SSA has been the most detected antibody in studies of prevalence in Japan and in the United States^{1, 3}. The general prevalence of ANA antibodies in Chinese population was 5,92% and in ANA-positive people, the most frequent autoantibody detected was anti-Ro-52/SS-A (19%), being more frequent in women than in men (3:1) in a cohort of 20.970 people⁴.

SS is a chronic autoimmune disease that can present alone as primary SS or in the context of another autoimmune disease, mostly in RA or SLE, as secondary SS. It has a prevalence of 0,1-4.8% in female population being more frequent in this group with a rate female:male ratio to 9:1⁵. Usually starts in the fifth decade but can occur in all age people⁶.

SLE is also a chronic autoimmune disease and anti-Ro/SSA is present in 10-60% of these patients especially in those with photosensitivity and interstitial lung manifestations. Otherwise anti-La/SS-B is present in 6-35% of SLE patients²

During pregnancy, anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B are clinically very relevant because of their association to congenital heart block (CHB) and neonatal lupus (NL), a passively acquired autoimmune disease that include other clinical manifestations in the newborn such as skin rash, liver abnormalities, among others⁷. At present, there is a paucity of data about the association of these antibodies and other obstetric complications. Previous studies have suggested a relationship between the presence of anti-Ro/SS-A antibodies and pregnancy loss in SLE patients^{8, 9}. Other larger studies found correlation with recurrent pregnancy loss and the presence of anti-Ro/SS-A antibodies in non-SLE patients. Also a prospective study showed that the absence of anti-Ro/SS-A was related to fetal loss and intrauterine growth restriction (IUGR)^{10, 11}. A more recent study only found association with CHB but not to other pregnancy outcomes in both SLE and non-SLE patients¹². Moreover, little is known about the influence of the subtypes of anti Ro antibodies (52 and or 60 kD) on obstetric and perinatal outcome.

The aim of the present study was to compare the rate of maternal and fetal complications between a series of anti-Ro/SS-A positive pregnant women prospectively followed (SLE and non-SLE). In addition we claimed to evaluate the influence of the levels of the subtypes of anti Ro/SSA as well as the combination with other autoantibodies on pregnancy outcomes.

MATERIAL AND METHODS

Forty-two consecutive anti-Ro/SSA antibodies positive pregnant women that were referred to our Autoimmune Disease and Pregnancy Unit between 2011 and 2015 were eligible for the study. This is a multidisciplinary referral unit at University Hospital La Paz composed by obstetricians specialized in Maternal and Fetal Medicine and Internal Medicine consultants. The team works closely with physicians in the departments of Immunology, Rheumatology and Neonatology and attends all cases of autoimmune diseases within the health care area. Patients were prospectively followed up and 40 of them delivered in our center, so they were finally included in the study. According to the conditions they had, these patients were allocated into three groups for further analysis: Sjögren syndrome, SLE and asymptomatic carriers of anti-Ro/SSA antibodies.

Data about pregnancy follow-up and outcomes were prospectively recorded from electronic databases. Demographic characteristics of the patients including maternal age, body mass index (BMI), number of miscarriages, prior obstetric history were recorded. Pregnancy complications such as preterm delivery (<37 weeks of gestation), small for gestational age (SGA, birth weight < centile 10 for gestational age), intrauterine growth restriction (IUGR) (birth weight < centile 3 for gestational age) and preeclampsia (arterial hypertension >140/90 after 20 weeks gestation and proteinuria (>300mg/24h)), type of disease, medications, congenital heart block, treatment of CHB and NL were registered. Gestational age at delivery, mode of delivery, birthweight, Apgar's score and umbilical artery pH were also recorded. Acidosis was defined as pH at delivery less than 7.20. Data about fetal ultrasound were recorded from ASTRAIA database (ASTRAIA software gmbh, Munich, Germany). Estimated fetal weights were recorded in both raw numbers and centiles. Umbilical, uterine and middle cerebral artery pulsatility indexes were recorded as raw numbers and Z-scores.

In addition to anti-Ro/SSA antibodies, serum immunological profile included: first trimester levels of the two different anti-Ro/SSA subtypes (anti-Ro52 and anti-Ro60), anti-La/SSB, anti-RNP, and the presence and type of antiphospholipid antibodies (anticardiolipins IgG and IgM, anti-b2 glycoprotein I IgG and IgM, lupus anticoagulant).

Antibodies to the Ro/SS-A antigen were detected by indirect immunofluorescence (IIF) on HEp-2 cells, serum samples from the patients were screened at dilutions ranging from 1:80 to 1:5120 according to the standard protocol, with the use of commercially HEp-2 cell slides (Euroimmun, Lübeck). Anti-60kDa Ro/SS-A, anti-52kDa Ro/SS-A and anti-La/SS-B were identified by a qualitative commercial line immunoassay (Inno-Lia ANA Update, Innogenetics NV, Gent, Belgium), following the manufacturer's recommendations, and has been previously reported for anti-Ro/La.

Antibody-levels were determined in our laboratory by quantitative fluorescence-enzyme immunoassay, using recombinant human 60-kDa Ro (EliA Ro60), 52-kDa Ro (EliA Ro 52), (Thermo Fisher-Phadia GmbH, Friburg, Germany). The cutoff for a

positive test was 10 U/ml. Serum samples from the patients with the titers >240 were assayed at dilutions from 1:1, 1:10 and 1:50 with EliA sample diluent

Statistical analysis was conducted using SPSS version 20 for Windows software (SPSS Inc Chicago IL, USA). Distribution of variables was checked by histograms and the Kolmogorov Smirnov's test. Continuous numeric variables were shown as means and standard deviations or medians and interquartile range according to their distributions. Qualitative variables were shown as numbers and proportions. Comparisons between proportions were performed using the chi square test and Fisher's exact test if the observed numbers were less than 5. Comparisons between groups of continuous variables were performed using either the ANOVA or the t test of Student for independent groups according to the number of groups compared (two or more). In cases of ANOVA, Bonferroni's test was used as post hoc test. Linear mixed models were used to determine the influence of the diseases on ultrasound parameters. The significance level previously established is 95% ($p < 0.05$).

RESULTS

Demographic data

Maternal age was $35,22 \pm 3,42$ years. BMI was $22,34 \pm 3,01$. The majority of patients were nulliparous ($n=25$, 62,5%). Only two patients had previous adverse perinatal outcomes including a case of CHB and another of neonatal cutaneous rash related to NL.

Most of cases were either SLE ($n=16$, 40%) or Sjögren Syndrome ($n=15$, 37,5%). The rest of the women were asymptomatic carriers ($n=8$; 20%) and there was only one case of rheumatoid arthritis ($n=1$; 2,5%).

Data about anti Ro/SSA subtypes were available in 16 patients (40%). The incidence of anti-Ro52 and anti-Ro60 positive was $n = 13$, 82,4% and $n = 16$, 100% respectively. Anti-La/SSB antibodies measurement was available 35 patients (87,5%). These antibodies were present in $n = 17$, 48,6% of the patients. Anti-RNP antibodies were detected in only one patient. Data about lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-b2GPI were available in 22, 26 and 24 patients respectively, being positive in $n = 5$, 12,5%, $n = 4$, 15,4% and $n = 3$, 12,5%). Only three patients were positive for these three antibodies.

Nearly half of patients were taking hydroxicloroquine ($n=18$, 45%), most of them ($n=14$, 77,8%) SLE patients, 2 cases of Sjögren syndrome, one asymptomatic carriers and the case with RA. Nine patients (23,7%) were on prednisone started either prior or very early in pregnancy.

Pregnancy outcomes

Seven pregnancies were complicated by fetal antiRo-related cardiac disease (17,9%), including four cases (57,1%) of second-degree heart block, two cases of third-degree heart block (28,6%) and one case (14,3%) of intense and diffuse hyperechogenicity in atrioventricular valves without heart block. Gestational age at diagnosis of these

conditions was $23,2 \pm 3,5$ weeks. Three of them were cases of Sjögren syndrome, 3 asymptomatic carriers and one case of SLE. All these cases were treated with dexametasone (4mg/day). In two of them intravenous immunoglobulins (IVIG) were added and in three of them (42,8%) a triple therapy (plasmapheresis, IVIG and dexametasone) was indicated. Only one of the 18 patients having hydroxichloroquine (5.6%) compared with the six of them in women not having this medication (6/22, 27,3%) ($p = 0,10$).

Concerning ultrasound studies, Doppler evaluation is shown in Table 1. Comparisons could be only done between women with Sjögren syndrome patients and those with SLE as the other two groups did not have enough number of exams. There were not statistical significant differences between these two groups with the exception of Z-score of umbilical pulsatility index (PI) which was significantly higher in the SLE patients (Table 2) ($p = 0.02$) although most of them within the normal range (Figure 1).

As some of these examinations were done on the same patients, we analyzed the influence of the disease on umbilical artery PI using linear mixed models including gestational age as covariate, disease as fixed effect and umbilical PI as the dependent variables. Both gestational age and disease were independent predictors of umbilical PI value ($p = 0.079$ and $p = 0.029$ respectively).

Estimated fetal weight (EFW) could be compared among three groups, Sjögren syndrome, SLE, and asymptomatic women and results were similar ($p = 0,16$). Differences between SLE and asymptomatic patients were of borderline significance ($p = 0,07$). When using linear mixed models no influence of the disease was found while the main determinant of EFW was gestational age ($p = 0,25$ and $p < 0,0001$ respectively).

Labor was induced in 21 cases (52,5%). Indications for induction of labor included: maternal disease (SLE, Sjögren syndrome or lupus anticoagulant) in 61,9% of cases (13/21 cases), pregnancy complications (4 cases of IUGR, and 2 cases of reduced fetal movements) in 28,6% of cases ($n=6/21$ cases) and because of CHB in 9,5% of cases ($n=2/20$ cases). There were no cases of preeclampsia. Cesarean section rate was 45% (18/40). The reasons were maternal (previous Cesarean section, failure of induction, cephalopelvic disproportion or pelvic floor disease) in 38,9% of cases ($n=7/18$ cases), fetal reasons (breech presentation, IUGR or non-reassuring trace) in the 38,9% of cases ($n=7/18$ cases) and CHB in the 22,2% of cases ($n=4/16$).

Gestational age at birth was 39 (37 – 40) weeks and the general prematurity rate was 20% ($n=8$). Five of them (62,5%) were late preterm (>34 weeks gestation) and the other three of them early preterm (<34 weeks gestation). This includes 4 cases of spontaneous preterm delivery (4/40, 10%), and 4 cases of induced prematurity, 2 due to CHB and 2 cases of IUGR. There were differences in prematurity rate among different diseases.

Birthweight was 2985 g (2425 – 3185gr) and 28,50 (12,25 – 52,50) centiles for gestational age. Distribution of birthweight centiles for each condition is shown in Figure 2. As can be seen most of the SLE patients delivered infants with birthweight below 50th centile. Eight cases of SGA were detected (20%). The rate of SGA infants

was 31,3% for SLE patients (5/16), 13,3% for Sjögren syndrome (2/15), and 12,5% for asymptomatic women (1/8). Twenty-four (60%) of the newborns were male. Apgar's score at first minute < 7 in 6 cases (15%) and < 7 at five minute in only one case and it was in a 34 weeks gestation male with a CHB. Data about umbilical artery pH were available in 34 cases. pH was $7,24 \pm 0,11$. The rate of neonatal acidosis (pH<7,20) was 20% (8/34). The percentage of neonatal acidosis was higher in the SLE cases (6/15, 40%) in comparison with Sjögren syndrome (2/11, 18,2%) and none cases in asymptomatic women even though differences were not statistically significant ($p = 0,09$). Distribution of umbilical artery pH is shown in Figure 3. As can be seen most of cases of neonatal acidosis were delivered after 38 weeks and affected SLE patients. Before this cut-off there were only 2 cases and one of them was a case of anti-Ro/SSA cardiac affection. Most of cases of antiRo-related cardiac disease had normal pH values (6/7, 85,7%) as shown in Figure 4.

There were three cases of associated fetal anomalies (7,5%); one aberrant right subclavian artery, one adrenal cyst and one muscular interventricular communication (IVC), all of them in SS patients and only one of them (IVC) considered as major malformation (2,5%). Concerning children with CHB, only two newborns needed peacemaker (28,5% of cardiac affected children and 5,1% of the total group). One of them the first day of live and the other one at 11 months of live. There were no cases of fetal or neonatal death.

DISCUSSION

Autoimmune diseases are often associated with high risk of maternal and fetal complications such as preeclampsia, preterm delivery or SGA¹³. In some studies, the presence of anti-Ro/SS-A antibodies has been related to miscarriages and pregnancy loss^{8,9} but this association has not been proven in other more recent study¹². The main pregnancy complication related to anti-Ro/SS-A antibodies is NL and CHB⁵.

The CHB prevalence registered in our cohort (17,9%) is biased because we are referral center and CHB cases diagnosed in other hospitals are managed by our Unit. Nevertheless it should be highlighted that the prevalence of CHB detected in patients taking hydroxychloroquine is much lower (1/18, 5,5%) when compared with patients not taking it (6/21, 28,6%). This finding has been previously reported in high risk patients, more specifically in those with a previous affected child with CHB. In these patients taking hydroxychloroquine during all pregnancy the recurrence rate of CHB was 7,5% in comparison with 21,2% in high risk patients not exposed to this drug¹⁴. We also found differences between both groups (5,5% vs 28,6%) without distinguishing between high and low risk patients.

Hydroxychloroquine may act through the inhibition of toll-like receptor ligation. Toll-like receptor signaling has recently been shown to play a role in the inflammation and fibrosis that result in CHB (in an in-vitro model system)^{15,16}. The Preventive Approach to Congenital Heart Block with Hydroxychloroquine (PATCH) is an open-label prospective trial (NCT01379573) that is currently recruiting in order to further identify the utility of hydroxychloroquine to prevent the recurrence of CHB in high-risk women. This information will have to be confirmed not only high risk patients

but also low risk population as this medication has been used safely during pregnancy¹⁷.

High umbilical artery PI has been demonstrated as a predictor of SGA and adverse pregnancy outcomes (APO) in general population such as cesarean section for fetal distress becoming a good marker for impaired placentation and fetal hypoxemia¹⁸. This finding in our anti-Ro/SSA population (basely in SLE patients) base it at risk of APO make necessary the performance not only the EFW for ensure the fetal wellbeing but also doppler assessment with umbilical artery and probably others such as middle cerebral artery. This will allow to predict fetus at risk of APO and help in taking desicions about intrauterus managment or by ending pregnancy with induction of labor or cesarean section for the manteinence of fetal and neonatal wellbeing.

Labor induction rate is usually higher in anti Ro/SSA positive women than in the general population (58% vs 23,2%)^{19, 20}. In the majority of cases the reason for induction is because of some complication of the maternal disease (60%). This fact suggests that the cesarean rate will be also higher than the population since failure induction rate use to be around 15%^{20, 21}. As expected, the cesarean rate in our cohort is also higher than in the general population (47,1% vs 25% in our country and also the same in our hospital)²². This is not only due to the higher rate of induction of labor but also probably because of the cases of CHB. Since there is not an intrapartum test ensuring fetal wellbeing during all labor, our policy was to finish these pregnancies by cesarean section.

The prematurity rate detected in our cohort is 15,4%, similar to that previously reported also in a big population study of anti-Ro/SSA patients recently^{6,23,24}. This rate is higher than in the general Spanish population (9.5%)²⁵ but no differences between different diseases (SS, SLE or asymptomatic patients) or grade of prematurity (early or late) was found. When we analyze the reasons of preterm delivery, the spontaneous preterm delivery occurred only in 2 patients (5,1%); this is a very similar rate even slightly lower than in general population; but no definitive conclusions can be reached because of the small number of patients. In the remaining patients, induced preterm delivery occurred because of CHB and IUGR (50% each). In total, preterm delivery happens in anti-Ro/SS-A patients at a similar rate as in general population if no complications such as CHB or IUGR occur.

Although the mean birthweight was normal for gestational age at birth, the rate of SGA was higher than in the general population (17,9% vs 5%)²⁶ and it seems to be related to the presence of SLE more than the presence of anti-Ro/SSA antibodies as the majority of the SGA fetus occurred in SLE patients (71, 4%). This finding is in agreement with previously reported data^{5,23,27}.

Neonatal acidosis data was presented mainly in SLE patients and above 38 weeks. This findings must be confirmed with bigger studies and find out when is the best moment for this patients for deliver.

Approximately 6% of newborns in general population at birth have some kind of congenital disease (2.5% of these anomalies can be considered "major")²⁸. In our newborn cohort, without considering CHB, only one major malformation was detected (2,5%). This supposed the same malformation rate as in the general obstetric

population. In total, fetal malformation rate was 7,7%, which was very similar to that in the general population too.

CONCLUSIONS

The main pregnancy complication associated to anti-Ro/SS-A antibodies is CHB. The prevalence of CHB in patients taking hydroxychloriquine is much lower than in patients not under this medication without distinguishing between high or low risk patients. The Cesarean section rate is higher than in general population not only because of the increased labor induction rate but also due to the special management of fetuses with CHB. Preterm delivery happens in anti-Ro/SS-A patients at the same rate as in the general population if no complications such as CHB or IUGR occur. The SGA rate also is higher probably because of SLE not because anti-Ro/SS-A antibodies. Finally, the finding of high umbilical artery PI will allow to predict fetus at risk of APO and help in taking decisions about intrauterus management or by ending pregnancy with induction of labor or cesarean section for the maintenance of fetal and neonatal wellbeing.

BIBLIOGRAPHY

1. Satoh M, Chan EK, Ho LA, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.* 2012;64: 2319–2327.
2. Bielsa Masdeu AM. Autoanticuerpos. Guía rápida. 2ª edición. Madrid: Ana María Bielsa Masdeu; 2010.
3. Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol.* 2008;18:153–160.
4. Guo YP, Wang CG, Liu X, Huang YQ, Guo DL, Jing XZ, Yuan CG, Yang S, Liu JM, Han MS, Li HX. The prevalence of antinuclear antibodies in the general population of china: a cross-sectional study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014 Nov 26;76:116-9.
5. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferranzani S, De Carolis MP. The impact of primary Sjögren's Syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmune Rev.* 2014; 13: 103-107.
6. Priori R et al. Outcome of pregnancy in Italian Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 2013; 40: 1143-1147.
7. Martínez-Sánchez N, Robles-Marhuenda A, Álvarez-Doorno R, Viejo A, Deirós-Bronte L, Bartha JL. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. *Autoimmun Rev.* 2015 May; 14(5):423-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.005. Epub 2015 Jan 17. Review.
8. Hull RG, Harris EN, Morgan SH, Hughes GR. Anti-Ro antibodies and abortions in women with SLE. *Lancet* 1983; 2: 1138
9. Watson RM, Braunstein BL, Watson AJ, Hochberg MC, Provost TT. Fetal wastage in women with anti-Ro(SSA) antibody. *J Rheumatol* 1986; 13: 90-94

10. Mavragani CP, Dafni UG, Txioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SS-A in autoimmune disease: a retrospective cohort study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 740-745
11. Le Thi HD, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1994; 87: 721-729.
12. Brucato A et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11: 716-721
13. Soh MC, Nelson-Piercy C². High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology(Oxford)* 2015Apr;54(4):572.87.doi:10.1093/rheumatology/keu394. Epub 2014 Dec 3.
14. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012; 126:76–82.
15. Alvarez D, Briassouli P, Clancy RM, et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem*. 2011; 286:3044–54
16. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014 Nov-Dec;22(6):263-7.
17. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3640–47.
18. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb;47(2):194-202. doi: 10.1002/uog.14928. Epub 2016 Jan 7.
19. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, Holl JL. Trends in induction of labor at early-term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:435
20. Inducción del parto. Protocolo SEGO. 2013
21. Rayburn WF. Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: A critical analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989;160(3):529-34.
22. Cesárea. Protocol of SEGO (Obstetrics and Gynecology Spanish Society). 2015
23. Hussein SZ, Lennart THJ, Lindquist PG, Theander E. Pregnancy and fetal outcome in women with Primary Sjögren syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheum* 2011;50:1612-16.
24. Skog A, Lagnefeldt L, Conner P, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Outcome in 212 anti-Ro/SSA-positive pregnancies and population-based incidence of congenital heart block. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Jan;95(1):98-105
25. Amenaza de parto pretérmino. Protocolo SEGO. 2014

26. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocrine regulations* 2000; 33: 33-36
27. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P et al. Outcome in women with primary Sjogren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:65-71.
28. Diagnóstico prenatal. Protocol of SEGO (Obstetrics and Gynecology Spanish Society). 2009

Table 1. Doppler evaluation in ultrasound studies

	N	Minimun	Maximun	Average	Typical deviation
Uterine Artery PI	19	0,36	1,96	0,9395	0,39120
dUterine Artery PI	19	-3,254	4,295	0,21847	2,008883
Umbilical PI	60	0,61	2,06	1,1788	0,28911
dUmbilical PI	59	-3,296	4,012	1,08102	1,294206
Middle Cerebral Artery PI	40	0,99	17,00	2,2440	2,46057
dMiddle Cerebral Artery PI	39	-3,496	2,120	-0,47064	1,488891
SPV	11	1	65	39,29	17,764
CPR	37	0,60	3,07	1,5181	0,48362
dCPR	37	-4,169	2,474	-1,57670	1,390054
N (valid)	2				

PI: pulsatility index; SPV: systolic peak velocity; CPR: cerebroplacental ratio.

Table 2. Doppler evaluation in SLE and SS patients.

	Disease	N	Average	Typical deviation	Standard error of the media
Uterine Artery PI (p=81)	SS	6	0,9300	0,55724	0,227
	SLE	11	0,8836	0,25410	0,076
dUterine Artery PI (p=0,87)	SS	6	0,17817	2,505699	1,0229
	SLE	11	0,1936	1,646030	0,4962
Umbilical PI (p=0,06)	SS	28	1,1150	0,25224	0,047
	SLE	22	1,259	0,25343	0,054
dUmbilical PI (p=0,02)	SS	27	0,682017	1,033022	0,1988
	SLE	22	1,46614	1,387323	0,2957
Middle Cerebral PI (p=0,23)	SS	15	2,9020	3,95109	1,020
	SLE	21	1,8448	0,55658	0,121
dMiddle Cerebral PI (p=0,81)	SS	14	-0,50414	1,581861	0,4227
	SLE	21	-0,38443	1,455149	0,3175

SPV (p=0,06)	SS	6	29,52	17,457	7,1
	SLE	4	51,28	11,098	5,5
CPR (p=0,45)	SS	13	1,6200	0,54945	0,152
	SLE	20	1,4935	0,41482	0,092
dCPR (p=0,50)	SS	13	-1,29869	1,481071	0,4107
	SLE	20	-1,62650	1,293901	0,2893

PI: pulsatility index; SPV: systolic peak velocity; CPR: cerebroplacental ratio.

Figure 1. dUmbilical PI Doppler according to gestational age and disease conditions (PI: pulsatility index)

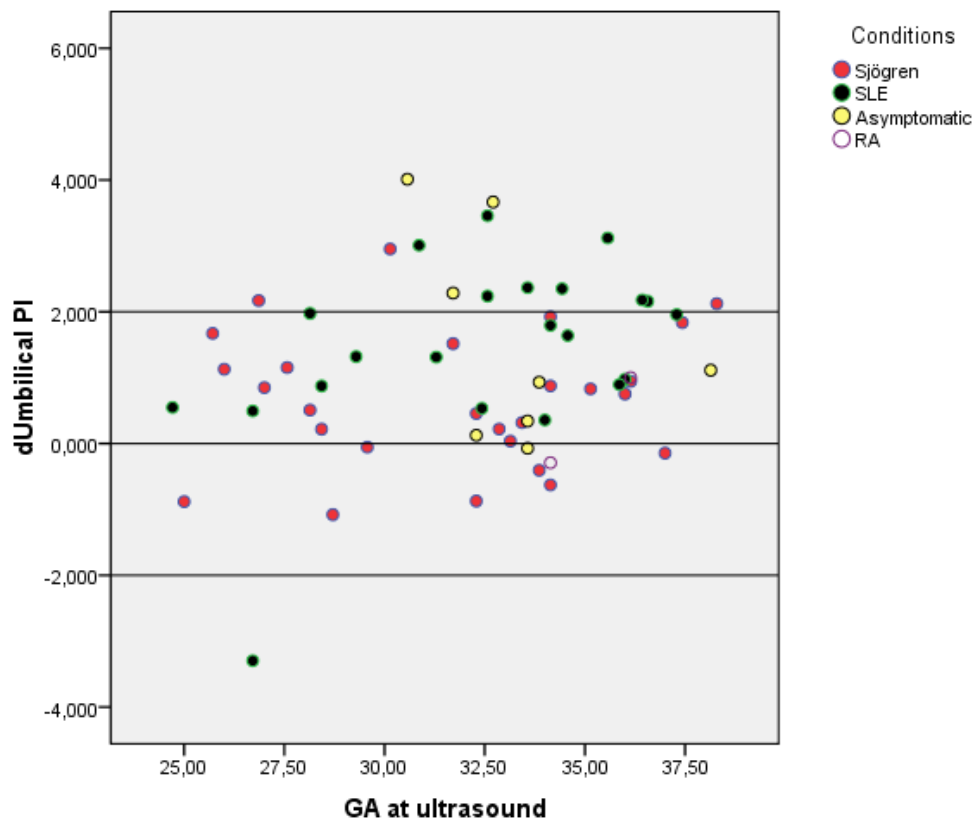


Figure 2. Distribution of birthweight centiles for each condition

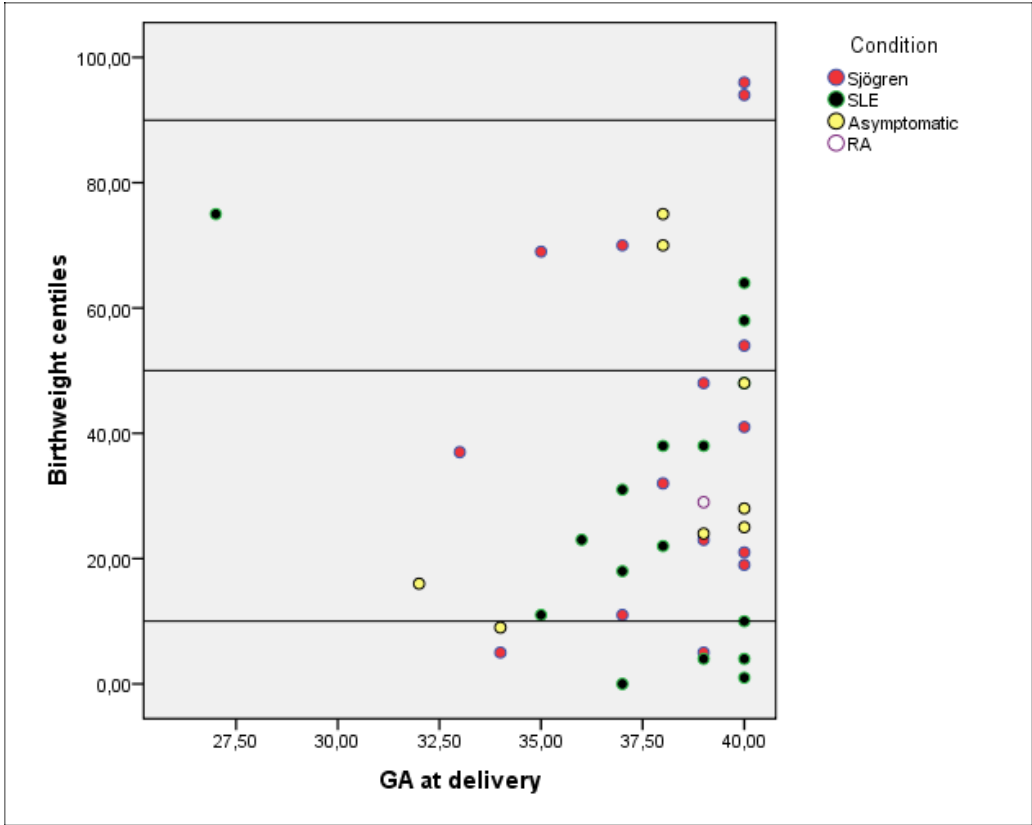


Figure 3. Distribution of umbilical artery pH for each condition

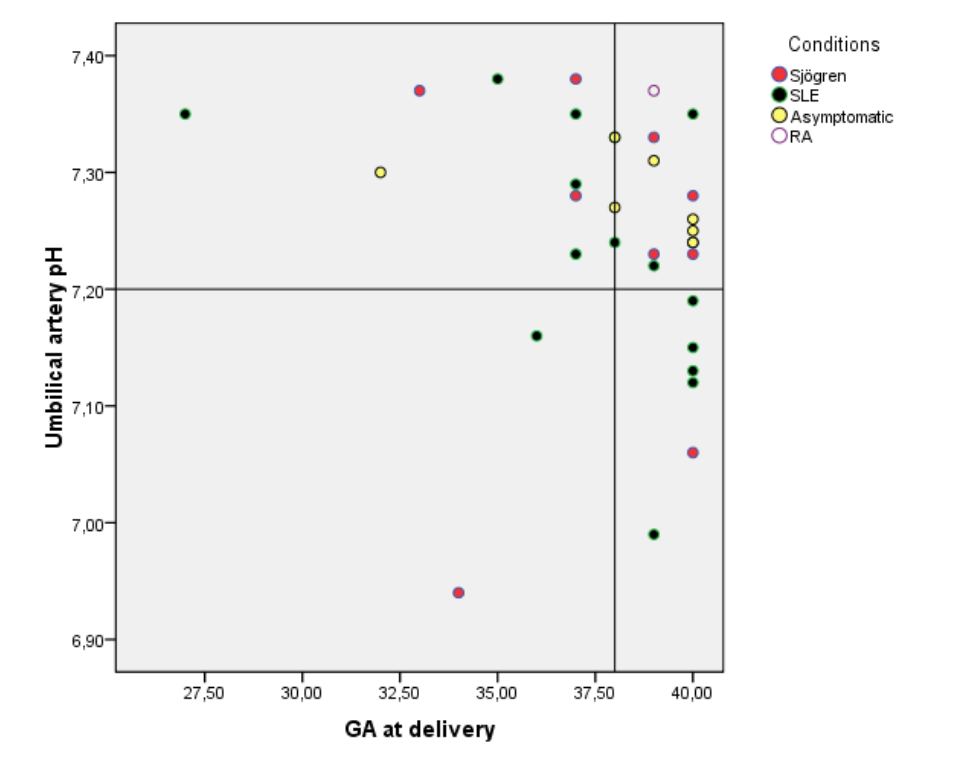


Figure 4. Distribution of umbilical artery pH in anti-Ro related cardiac manifestations and asymptomatic fetuses.

